

**UNIVERZITA KARLOVA
FARMACEUTICKÁ FAKULTA
V HRADCI KRÁLOVÉ**

Katedra farmaceutické technologie

DIPLOMOVÁ PRÁCE

Studium faktorů ovlivňujících mísení prášků a homogenitu směsi

*Study of factors influencing mixing of powders
and homogeneity of the blend*

Hradec Králové, 2017

Klára Morávková

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla použita k získání jiného nebo stejného titulu.

V Hradci Králové, 5. 5. 2017

.....

Klára Morávková

Na tomto místě děkuji paní Doc. PharmDr. Zdeňce Šklubalové, Ph.D. za odborné vedení celé mé diplomové práce, za cenné rady a čas, který mi věnovala. Rovněž děkuji za spolupráci při měření a vyhodnocení NIR panu PharmDr. Karlu Palátovi, CSc. V neposlední řadě děkuji všem pracovníkům Katedry farmaceutické technologie a Katedry anorganické a organické chemie za poskytnutí pracovních prostor a přístrojů k vypracování diplomové práce.

Obsah

1	Abstrakt.....	6
2	Abstract.....	7
3	Zadání	8
4	Úvod.....	9
5	Teoretická část	10
5.1	Mísení.....	10
5.1.1	Vlastnosti částic	10
5.1.1.1	Statické vlastnosti částic.....	10
5.1.1.2	Dynamické vlastnosti částic	13
5.1.2	Mechanismy mísení	14
5.1.3	Faktory ovlivňující mísení	16
5.2	Homogenita	19
5.2.1	Stupeň homogenity	19
5.3	Mísící zařízení.....	20
5.3.1	Klasifikace mísících zařízení	20
5.3.2	Další typy zařízení	23
5.4	Infračervená spektroskopie	25
5.5	Infračervená spektroskopie v blízké oblasti.....	25
6	Experimentální část.....	27
6.1	Použité suroviny.....	27
6.2	Použité přístroje	27
6.3	Použité metody.....	27
6.3.1	Popis přípravy směsi.....	27
6.3.2	Příprava tablet	28
6.3.2.1	Kalibrace.....	28
6.3.2.2	Vzorky směsí	30
6.3.3	Měření na infračerveném spektrometru (NIR)	30

6.3.4	Postup zpracování výsledků.....	31
7	Výsledky.....	34
8	Diskuse.....	69
9	Závěry.....	73
10	Použitá literatura.....	75

1 Abstrakt

Univerzita Karlova, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: **Katedra farmaceutické technologie**

Školitel: **Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph.D.**

Posluchač: **Klára Morávková**

Název diplomové práce: **Studium faktorů ovlivňujících mísení prášků a homogenitu směsi.**

Správný postup mísení je ve farmacii důležitým aspektem dosažení homogenity finální lékové formy. V této práci je studován vliv rychlosti otáčení mísící krychle a množství mísené směsi na homogenitu směsi modelové léčivé látky, kyseliny acetylsalicylové, a pomocné látky, mikrokrytalické celulosy. Ve vzorcích odebraných ve stanovených časových intervalech byl obsah léčiva určen pomocí spektroskopie v blízké infračervené oblasti (NIR). Homogenita byla hodnocena pomocí odchylek v ploše pod spektrem pro práškovou směs nebo po slisování do tablet. Pro studované směsi bylo nejlepších výsledků homogenity dosaženo při mísení 400 g směsi, při rychlosti otáčení 34 rpm a v čase mísení 80 s.

2 Abstract

Charles University, Faculty of Pharmacy in Hradci Králové

Department of: **Department of Pharmaceutical Technology**

Consultant: **Doc. PharmDr. Zdeňka Šklubalová, Ph. D.**

Student: **Klára Morávková**

Title of Thesis: **Study of factors influencing mixing of powders and homogeneity of the blend.**

In pharmacy, the proper mixing process is an important aspect in achieving of the final dosage form homogeneity. The influence of the rotational speed of the mixing cube and the amount of the blended mixture on the homogeneity of the blend of a model active substance, acetylsalicylic acid, and an excipient, microcrystalline cellulose, was studied in this thesis. The drug content in the samples taken at time intervals was estimated using in the near infrared spectroscopy. The homogeneity was assessed by variations in the area under spectra for the powder mixture or after compression into the tablets. For the studied mixtures, the best homogeneity results were achieved when mixing 400 g of mixture at a speed of 34 rpm and the mixing time 80 s.

3 Zadání

Cílem práce je v teoretické části zpracovat literární rešerši zaměřenou na mísení prášků ve farmaceutické technologii a na faktory, které ovlivňují tento proces a homogenitu výsledné směsi.

Experimentální část bude zaměřena na studium vlivu podmínek mísení (rychlost otáčení mísící krychle, celková hmotnost směsi), na homogenitu směsi léčivé (kyselina acetylsalicylová) a pomocné látky (mikrokrystallická celulóza). K hodnocení homogenity bude využita spektroskopie v blízké infračervené oblasti (NIR). Spektra ve vhodném rozmezí budou studována u práškových směsí odebraných ve stanovených časových intervalech od počátku mísení a po fixaci směsi vylisováním do tablet. Bude sledován vliv strany tablety (horní vs. dolní) na výsledky.

4 Úvod

Ve farmaceutickém průmyslu je vyžadována vstupní kontrola všech surovin, které jsou určeny pro výrobu léčivých přípravků.¹

Jedním ze základních parametrů je stupeň homogenity. Ten ovlivňuje výslednou obsahovou stejnoměrnost produktů.² Jednou z metod, která se využívá ke sledování průběhu homogenizace a nalezení optimální doby mísení, je spektroskopie v blízké infračervené oblasti (NIR). Lze propojit NIR spektrometr s homogenizačním zařízením a celý proces tím automatizovat. Proces mísení se zastaví po dosažení požadované obsahové stejnoměrnosti směsi.³ Možnost identifikovat stav, kdy je mísená směs právě homogenní, zvyšuje efektivitu. Zároveň sledováním výrobních procesů lze dosáhnout ke zvýšení kapacity a efektivitu výroby, což se projeví snížením provozních nákladů při současném zvýšení kvality vyráběných produktů.⁴

5 Teoretická část

5.1 Mísení

Mísení je postup, při kterém se ze dvou či více složek získávají směsi, které mohou být plynné, tekuté, polotuhé nebo tuhé. Rozlišujeme směsi homogenní, jejichž částice nejsou rozlišitelné okem, ale pouze elektronovým mikroskopem, a heterogenní, jejichž částice jsou rozlišitelné pouhým okem.⁵ Ve farmaceutickém odvětví vyjadřuje pojem "homogenita" stejnorodost. Mísení je vratný proces, při kterém pronikají částice jedné látky mezi částice druhé látky. Proces, kdy částice různých složek směsi se od sebe oddělují, se nazývá segregace.⁵

Proces mísení je používán během přípravy různých produktů v mnoha průmyslech. Lze používat širokou škálu směsí granulovaných a práškových materiálů.⁶ Při využití mísení ve farmaceutickém průmyslu je důležité dbát zvýšené pozornosti na výrobu pevných lékových forem. Musíme zajistit, aby se jednotlivé směsi léčiv s jejich pomocnými látkami nezačaly po smísení oddělovat.⁶

Hlavním cílem mísení je získat homogenní směs, tj. směs, která má díky dokonalému promísení jednotlivých složek stejné složení.⁵

Různé technologické procesy můžeme rozdělit do tří skupin. První skupina zahrnuje manipulaci s pevnými látkami, jejichž součástí je kapalina nebo plyn. Do druhé skupiny patří dělení, třídění, mísení, doprava a do třetí skupiny patří granulování a tabletování. O průběhu druhé a třetí skupiny rozhodují vlastnosti jednotlivých částic, a to statické nebo dynamické.⁷

5.1.1 Vlastnosti částic

5.1.1.1 Statické vlastnosti částic

Mezi statické vlastnosti patří velikost a tvar částic, pórovitost a měrný povrch.⁸

Velikost a tvar částic

Částice mohou mít nepravidelný tvar, což znamená, že jejich lineární velikost je v jakýchkoli směrech různá. Proto pro tyto částice nepravidelného tvaru definujeme

ekvivalentní průměr. Z geometrického hlediska se ekvivalentní průměr rovná průměru koule, která má hmotnost a hustotu předpokládané částice.⁸

Jeho význam je omezený, protože necharakterizuje vlastnosti polydisperzní soustavy, kde se částice liší tvarem a hmotností.⁸

Výpočet se realizuje podle rovnice:⁸

$$d_e = \sqrt[3]{\frac{6m}{\pi \cdot \rho_s}} \quad (1)$$

v níž značí:

d_e – ekvivalentní průměr (cm)

m – hmotnost částice (g)

ρ_s – hustota částice (g/cm³)

Pórovitost

Další vlastností je pórovitost, která vyjadřuje podíl objemu pórů v prášku ve vztahu k tuhé fázi. Objem sypké fáze je větší než samotný objem částic. Pórovitost závisí na tvaru a uložení částic a je schopná se měnit pro určitou sypkou fázi. Zároveň je pórovitost velmi závislá na uspořádání částic a na jejich nerovnoměrné velikosti. Pokud smísíme částice různé velikosti, pak menší částice mohou vyplnit mezery mezi většími, proto je výpočet samotné pórovitosti velmi složitý a má často empirický charakter.⁸

Pórovitost lze vyjádřit vztahem:⁹

$$\varepsilon = \left(1 - \frac{W / \rho_a}{W / \rho_s}\right) \times 100 \quad (2)$$

v níž značí:

ε – pórovitost (porozita)

W – hmotnost prášku (g)

ρ_a – sypná hustota (g/cm³)

ρ_s – skutečná hustota (g/cm³)

Po matematické úpravě se vztah zjednoduší na (označení symbolů viz výše):

$$\varepsilon = \left(1 - \frac{\rho_a}{\rho_s}\right) \times 100 \quad (3)$$

Porozita se zjišťuje pomocí rtuťové porozimetrie. **Rtuťová porozimetrie** je srovnávací test, obvykle destruktivní, ve kterém objem rtuti proniká póry a je stanoven jako funkce hydrostatického tlaku, který souvisí s průměrem pórů.¹⁰

Dalším příkladem zjišťování porozity je **pyknometrické** stanovení hustoty. Hustota se stanoví měřením objemu známé hmotnosti prášku. Za použití plynového pyknometru dojde k posunutí prášku, který projde otevřenými póry.¹¹ Jako testovací plyn se obvykle používá helium, které je výhodné díky své vysoké vodivosti do malých otevřených pórů.¹¹

Měrný povrch

Měrný povrch vyjadřuje souhrnný povrch částic vztažený na jednotku hmotnosti nebo jednotku objemu sytké fáze.⁸

Výpočet se realizuje podle rovnice:¹²

$$S = \frac{K \cdot \sqrt{\varepsilon^3} \cdot \sqrt{t}}{\rho \cdot (1 - \varepsilon) \cdot \sqrt{\eta}} \quad (4)$$

v níž značí:

S – měrný povrch (m²/g)

K – přístrojovou konstantu

ε – porozitu stlačeného prášku

t – dobu průtoku dibutylftalátu R s lipofilním barvivem manometrem (s)

ρ – zjištěnou hustotu zkoušené látky (g/cm³)

η – dynamickou viskozitu vzduchu (mPa·s)

Měrný povrch se určuje z *adsorpce plynu* na povrchu pevné látky a výpočtem množství absorbovaného plynu. Výsledky jsou z relativně slabých sil mezi adsorbujícími molekulami plynu a adsorpčním povrchem prášku. Stanovení se zpravidla provádí při teplotě kapalného dusíku.¹³

5.1.1.2 Dynamické vlastnosti částic

Základní rozdíl mezi sypkou hmotou a kompaktní tuhou látkou je schopnost sypké hmoty přeskupovat svůj obsah vlivem vnější síly. Takto se sypká fáze podobá kapalině (proudění kapaliny). Pohyb částic sypké fáze vyvolaný vnější silou nazýváme sypání. Sypání se již tolik nepodobá proudění kapaliny. Vnitřní tření v sypké fázi může mít nenulovou hodnotu, i když jsou částice v klidu díky přenášení tečného napětí. Navíc některé sypké materiály se mohou vyznačovat odporem proti smyku. Tečné (smykové) napětí nezávisí na gradientu rychlosti, ale ovlivňuje ho tlak vnitřní fáze. U kapalné fáze je tomu naopak. Do dynamických vlastností práškových materiálů řadíme vnitřní tření, odpor proti smyku a sypný úhel.⁸

Odpor proti smyku

Odpor proti smyku je výsledkem sil působících mezi částicemi vnitřní vrstvy.

Výpočet se realizuje podle rovnice:⁸

$$\tau = f \cdot \sigma + \tau_0 \quad (5)$$

v níž značí:

τ – tečné (smykové) napětí (Pa)

f – součinitel vnitřního tření

σ – normálové napětí (Pa)

τ_0 – klidový odpor proti smyku

Soustavy s vlhkými částicemi mají velký odpor proti smyku.⁸ Pokud je soustava suchá a nemá velký měrný povrch, potom se klidový odpor proti smyku blíží k nule. V takovém případě rovnice nabývá tvaru (označení viz výše):⁸

$$\tau = f \cdot \sigma \quad (6)$$

Sypný úhel

Při sypání zrnitého materiálu na vodorovnou plochu se vytvoří kužel, který s vodorovnou plochou svírá určitý úhel. Tento úhel se nazývá sypný úhel (angle of repose, AOR). U suchého materiálu se přibližuje hodnotě úhlu vnitřního tření, proto se často používá jako charakteristický parametr. Jeho nevýhodou je nízká reprodukovatelnost způsobená změnami pórovitosti vrstvy prášku při různých podmínkách měření atd.⁸

Výpočet AOR se realizuje podle rovnice:¹⁴

$$\operatorname{tg} \alpha = \frac{v}{0,5 \cdot c} \quad (7)$$

v níž značí:

α – sypný úhel (°)

v – výšku kužele (mm)

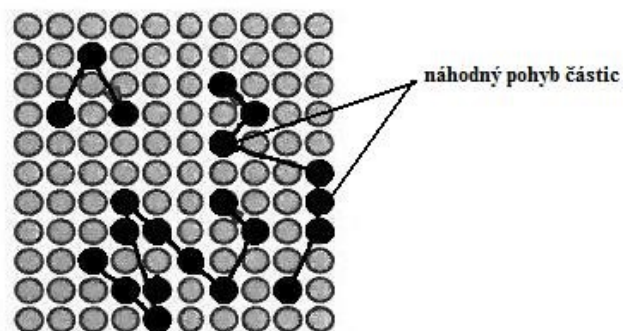
c – základnu (mm)

5.1.2 Mechanismy mísení

Ve farmaceutické technologii pracujeme s materiály, které jsou složené z tuhých částic.⁸ Při mechanickém zpracování materiálu působí na jeho částice síly v různém směru a pohyb částic definuje výslednice těchto sil. Rozlišujeme šest základních procesů – smykové mísení, konvekční mísení, difuzní mísení, mísení náhodnými srážkami, rozpojování a segregace.⁸ Při mísení tuhých práškových částic se uplatňují tři základní děje: difuze, konvekce (proudění) a smyk.^{15, 16}

Difuze

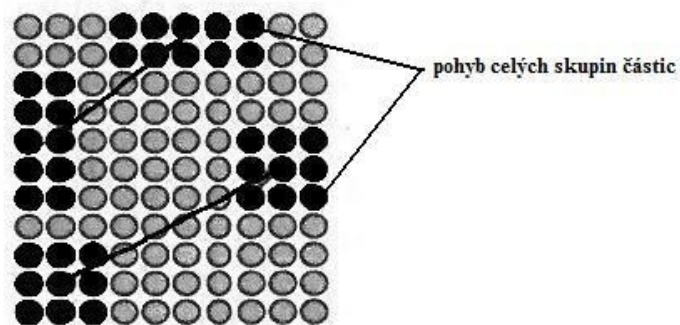
Difuze (viz obr. 1) je proces, kdy náhodným pohybem dochází k rozptýlení částic mezi sebou.⁶



Obr. 1: Difuze⁶

Konvekce

Proudění (viz obr. 2) je pohyb skupin sousedních částic z jednoho místa na druhé. Většinou se využívá při makro míchání, protože se přesouvá větší množství materiálu.⁶

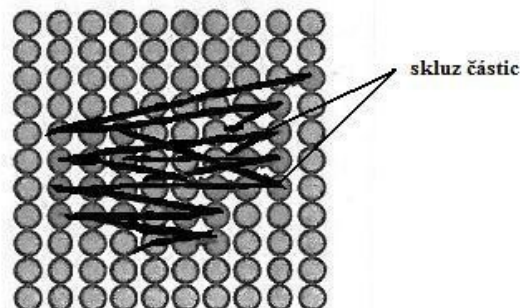


Obr. 2: Konvekce⁶

Smyk

Změna uspořádání jednotlivých vrstev prášku.⁶

Znázornění na obr. 3.



Obr. 3: Smyk⁶

5.1.3 Faktory ovlivňující mísení

K mísení se používají látky různých vlastností, přesto ale musíme dosáhnout určité jednotnosti produktu.⁶ K faktorům, které ovlivňují mísení, patří tyto:⁷

Velikost částic

Rozdíly ve velikosti částic mohou vést k segregaci. Proto je důležité vybrat správný materiál, kde jsou přibližně stejně velké částice. Správný výběr velikosti částic při přípravě směsi vede ke zvýšení schopnosti mísení při homogenizaci.⁶

Léčivé látky jsou často mlety a síťovány. Mletí zabraňuje tomu, aby dávky obsahovaly velké částice. Mletí se tedy používá na rozmělnění jednotlivých částic, ale také k rozptýlení shluků částic.⁶ Síťováním je možné distribuci částic zúžit a pro zpracování vybrat vhodnou velikostní frakci.

Tvar

Tvar částic může také ovlivnit mísení. Kulovité a krychlovité částice obvykle vykazují dobré tokové vlastnosti, které jsou pro mísení důležité. Nicméně snadno tekoucí materiály mohou být rovněž náchylnější k segregaci.⁶

Ostré částice (ve tvaru jehly) mají špatné tokové vlastnosti a je proto více pravděpodobné, že dochází k shlukování. Proto je ve výsledku obtížné dosáhnout jednotnosti při mísení.⁶

Hustota

Samotné rozdíly hustot mají zanedbatelný dopad při přípravě jednotné směsi.^{17, 18} Rozdíl hustot jednotlivých složek v kombinaci s dalšími faktory však může vést ke zvýšené segregaci.

Koheze - soudržnost

Soudržnost prášku je stav, ve kterém jsou adhezivní síly (mechanické, elektrostatické, Van der Waalsovy, povrchové napětí) řádově vyšší než hmotnost částic.¹⁹ Velikost adhezivních sil je značně ovlivněna fyzikálními vlastnostmi částic, jako je velikost, tvar a vlhkost.^{20, 21} Povrchová vlhkost má na kohezi výraznější dopad. Lze bez problémů zpracovat velmi hygroskopický materiál v suchém prostředí, ale je možné, že minimálně hygroskopický materiál s vysokou vlhkostí, bude problémem. Kohezi také ovlivňuje hustota materiálu.⁶

Tokové vlastnosti soudržných materiálů mohou být variabilní. U velmi soudržných materiálů je obtížné je vysypat z různých zásobníků.⁶ I když se mírně kohezní prášky mohou míchat rychleji než volně tekoucí materiál a dosáhnout vyššího stupně homogenity, tak u vysoce kohezních prášků to tak není.⁶

Vlhkost

Jak již bylo řečeno, vlhkost má významný vliv na kohezi ve směsi a vysoká úroveň vlhkosti může urychlit vznik aglomerátů.²² Povrchová vlhkost hraje klíčovou roli

v tvorbě aglomerátů a má na soudržnou povahu materiálu větší vliv než hygroskopicitu.⁶

Teplota

Teplota směsi může mít také dopad na soudržné a aglomerační vlastnosti materiálu. Vysoká teplota během mísení může způsobit změknutí částic, které mohou být náchylnější k lepení na povrch zařízení.⁶

Rychlost mísení

Rychlost otáčení může ovlivňovat mísící procesy v mísicích. Je popsáno, že pohyb materiálu během mísení je funkcí rychlosti mísení.²³ Při nízkých rychlostech otáčení dochází k sesuvnému pohybu. Při vyšší rychlosti dochází ke kaskádovému pohybu. A při velmi vysokých rychlostech nastává odstředivý pohyb.

Vztah mezi rychlostí otáčení a jednotností materiálu je ovlivněn celkovou povahou materiálu, počtu a velikostí otáček. Nicméně, rychlost otáčení nemá tak výrazný dopad na mísení sypkého materiálu.^{24, 25}

Elektrostatické síly

Při styku dvou ploch dochází k přenosu elektronů, což může vést k oddělení opačných nábojů na každé ploše. Pokud je kontakt mezi různými materiály doprovázen třením, používá se termín triboelektrický jev.⁶ Pohyb a střet částic s povrchy v průběhu mísení, kde dochází k přenosu prášku, určuje podmínky mísícího procesu a nastavení optimálních podmínek.

Jsou dva typy interakcí, které mohou přispět k adhezi částic, a to elektrická dvojvrstva a Coulombické síly. Elektrické dvojvrstva vzniká na rozhraní opačně nabitých ploch.⁶

Jsou ovlivněny řadou faktorů, a to velikostí částic, tvarem, čistotou, drsností, včetně povrchových vlastností obou materiálů přicházejících do styku.^{26, 27} Prášky se mohou pozitivně nebo negativně nabít, podle typu povrchu, s kterým přicházejí do styku.^{28,}

^{29, 30} Výběr materiálů pro konstrukci zařízení může proto mít dopad na velikost elektrického náboje a výsledek mísení.⁶

Elektrostatické síly mohou mít výrazný vliv i na materiály s nízkou hustotou.^{31, 32, 33}

Na různých druzích materiálu je vytváření elektrostatického náboje vysoce specifické. To by mohlo být jedním z faktorů jevu, kdy mohou být přijatelné směsi získány pomocí mísících zařízení z plexiskla, ale nejsou získány v mísících zařízeních z nerezové oceli.⁶

5.2 Homogenita

Soustava, složená ze dvou nebo více sypkých složek se nazývá sypká směs. Na rozdíl od kapalin a plynů, které jsou složené z molekul nebo iontů, sypká směs se skládá ze zrn se stejnými statickými a dynamickými vlastnostmi. Teoreticky se označuje jako ideální sypká směs, což je soustava kulatých částic stejné velikosti a materiálu.⁸

5.2.1 Stupeň homogenity

Stav smísení je charakterizován stupněm homogenity. Pokud jsou jednotlivé složky směsi uspořádány pravidelně, mluvíme o uspořádaném stavu, ale takového stavu nelze jednoduše dosáhnout. Stav dokonalého mísení je stavem náhodným a v takovém stavu je možné dosáhnout vysokého stupně homogenity.⁸

V procesu homogenity nastává rovnováha nazývaná rovnovážným stupněm homogenity Mr.⁸

Variační koeficient představuje relativní míru variability – rozptýlenosti jedné látky v druhé. Pokud chceme určit, zda je variabilita malá nebo velká, porovnáme směrodatnou odchylku s průměrem měření obsahu látek. Vztah mezi směrodatnou odchylkou a průměrem je vyjádřen variačním koeficientem dle vztahu:³⁴

$$CV = \frac{s_x \cdot 100}{\bar{x}} \quad (8)$$

v níž značí:

CV – variační koeficient (%)

s_x – směrodatná odchylka

\bar{x} - aritmetický průměr

5.3 Mísicí zařízení

5.3.1 Klasifikace mísících zařízení

Pádový mísič

Pádové mísiče jsou běžně používány ve farmaceutickém průmyslu. Částice uvnitř komory jsou orientovány směrem k sobě. Překonávají zde násypný úhel, tím se zřítí a přemísťují se mezi vrstvami. Působí zde smykové síly, které jsou v běžných mísících nízké, ale mohou se zvyšovat s rostoucí rychlostí míchací nádoby.⁶

Umožňují šetrné míchání a jsou také popsány jako nízko smykové mísiče.⁶

Některé podtypy těchto mísičů mají dvojí účel. Kromě toho, že v nich probíhá míchání, tak také mohou být použity pro přenos práškové směsi k dalšímu zpracování. To je obzvlášť cenné při výrobě směsí, které mají tendenci se oddělovat.⁶ Během výroby léčivých produktů jsou zásobníky těchto mísičů velmi žádoucí. Navíc oddělení zásobníku od řídicího mechanismu umožňuje, že vypouštění a čištění probíhá v odděleném čase a místě, což zvyšuje účinnost a využití zařízení.⁶

Pádové mísiče mají omezení spojená s jejich používáním. Menší velikost smykových sil předaná na materiály nemusí stačit na rozbití nebo rozptýlení shluků soudržných materiálů, které by poté mohly mít za následek špatné míchání. Připojením elektronového zesilovače vznikají další smykové síly, které ničí aglomeráty, které se tvoří v průběhu mísení.⁶

Na obr. 4 a 5 jsou příklady pádových mísičů.



Obr. 4: Dvojitě kuželovitý mísič³⁵



Obr. 5: V- mísič³⁵

Konvekční mísiče

U konvekčních mísičů jsou v důsledku mechanického pohybu skupiny částic přeorientovány k sobě. Podtřídy konvenčních mísičů jsou obvykle rozlišovány tvarem nádoby a oběžného kola. Příklady konvekčních mísičů jsou pásový mísič, planetární mísič a Nauta mísič. Patří sem i granulátory (viz níže).⁶

S jejich používáním jsou spojené určité nevýhody. U starších konstrukcí dochází k omezenému pohybu částic materiálu. K problémovým místům patří rohy míchací nádoby a volný prostor mezi stěnami nádoby.³⁶

Z tohoto důvodu musí být odebrány vzorky, aby se zjistilo, že je směs homogenní, a to zejména v těchto problematických oblastech.³⁶

Na obr. 6 a 7 jsou příklady konvekčních mísičů.



Obr. 6: Planetární mísič³⁷



Obr. 7: Nautá mísič³⁸

Granulátory

Často se využívají při mokré granulaci. Vysoce výkonné mixéry / granulátory mohou být také použity pro výrobu suchých práškových směsí. Patří do konvekčních mísičů, které dodávají vysokou mechanickou energii. Průběh mísení je ovlivněn u těchto mísičů tvarem misky, hlavního rotoru a umístěním vysokorychlostního mixéru.⁶

Granulátory jsou velmi účinné a užitečné zejména pro míchání vysoce kohezivních látek. Jsou často používány pro přípravu premixů u směsí, které obsahují malé množství účinné látky.⁶ Příklad granulátoru je na obr. 8.



Obr. 8: Granulátor³⁹

5.3.2 Další typy zařízení

Pneumatické mísiče

Pneumatické mísiče využívají plyn, díky kterému orientují částice k sobě. Vzduch prochází skrze prášek, což vede k fluidizaci a cirkulaci materiálu v expanzní komoře. Fluidní procesy se obvykle používají pouze pro míchání, pokud se následně provádí granulace za mokra v jiném zařízení.⁶

Extrudéry (vytlačovací stroje)

Extrudéry bývají využity ve spojení s tavením. Jsou sestaveny z paralelních šroubů, které jsou speciálně navrženy pro pohyb a k mísení materiálu při průchodu

extrudérem. Konfigurace šroubů ovlivňuje dobu zdržení materiálu v extrudéru, což může mít vliv na stupeň dosaženého smísení.⁶ Příklad extrudéru je na obr. 9.



Obr. 9: Extrudér⁴⁰

Kontinuální mísiče

Kontinuální mísiče jsou používány při výrobě velkých objemů materiálu. Jsou navrženy tak, aby neustále zpracovávaly suroviny.⁶

Míchání, vážení, nakládání, míchání a výstupní kroky probíhají nepřetržitě a současně. Kvalitní směs pro určité kontinuální mísiče je funkcí retenčního času. Retenční čas je ovlivněn tím, že některé částice (např. jehlicovité částice) mají tendenci zůstat v mixéru déle než ostatní.⁶

Dříve byly tyto mixéry používány v různých odvětvích, nyní se ve větší míře využívají ve farmaceutickém průmyslu. Je to dáno díky pokroku sledovat jednotnost směsi a také schopnosti přesně sledovat a řídit rychlost posunu přichozích materiálů.⁶ Kontinuální mísení také eliminuje kroky, které mohou vést k segregaci.⁶



Obr. 10: Kontinuální mísič⁴¹

5.4 Infračervená spektroskopie

Infračervená spektroskopie je analytická technika, která se využívá především pro identifikace a strukturní charakterizaci organických sloučenin a pro stanovení anorganických látek. Měří pohlcení infračerveného záření o různé vlnové délce. Celá oblast bývá rozdělena na blízkou ($13000 - 4000 \text{ cm}^{-1}$), střední ($4000 - 200 \text{ cm}^{-1}$) a vzdálenou infračervenou oblast ($200 - 10 \text{ cm}^{-1}$).⁴²

5.5 Infračervená spektroskopie v blízké oblasti

Infračervená spektroskopie v blízké oblasti („near-infrared spectrometry“ – NIR) je metoda molekulové spektroskopie, která využívá blízkého infračerveného záření.⁴³ Uplatňuje se v kvantitativní analýze a při kontrole totožnosti látek.¹

NIR spektroskopie má řadu výhod: NIR spektrum může být zaznamenáno v pár sekundách, charakter analýzy je nedestruktivní, nevyžaduje obvykle žádnou úpravu vzorku a vzorky mohou být znovu použity.⁴⁴ NIR spektroskopii je možné analyzovat téměř všechny typy vzorků, a to roztoky, suspenze, emulze a prášky.¹

NIR spektroskopie je vhodná metoda pro sledování průběhu homogenizace a nalezení optimální doby mísení. Celý proces lze automatizovat při propojení NIR spektrometru s homogenizačním zařízením. Mísení je možné zastavit okamžitě po dosažení požadované obsahové stejnoměrnosti směsi.³

Celkově se ve farmaceutickém průmyslu NIR spektroskopie využívá k zvýšení kvality vyráběných produktů.⁴⁵ Výsledky jsou k dispozici okamžitě, proto je možné výrobu nejen monitorovat, ale i řídit.⁴ NIR spektroskopie je tedy účinným nástrojem při ověření kvality vstupních materiálů.⁴⁶

6 Experimentální část

6.1 Použité suroviny

Kyselina acetylsalicylová (ACS), ČL 2009 – Doplněk 2012, Dr. Kulich Pharma, s.r.o., Česká republika

Mikrokrystalická celulóza (MCC), Vivapur 12, JRS Pharma Germany

6.2 Použité přístroje

Analytické váhy AND HR-120 ($d = 0,1 \text{ mg}$), A&D Engineering, USA

Mísící krychle KB 15S + motorová jednotka, Erweka, Německo

Materiálový testovací přístroj Zwick/Roell Z050, Zwick GmbH&Co, Německo

Matrice Adamus HT

Software tabletovačky testXpert II, Standardní zkušební program, Zwick GmbH&Co, Německo

Spektrometr Nicolet 6700, Thermo Scientific, USA

Nástavec do spektrometru Smart NIR UpDRIFT, Thermo Scientific, USA

Software spektrometru OMNIC® 9.2.86, Thermo Scientific, USA

6.3 Použité metody

6.3.1 Popis přípravy směsi

Do mísící krychle (Erweka KB 15S) jsem nasypala připravenou směs kyseliny acetylsalicylové (20%) a MCC. Poté jsem z různých míst mísící krychle odebrala 5 vzorků práškové směsi v časech 0, 5, 10, 20, 40, 80 a 160 s. Tyto vzorky jsem umístila do připravených lahvíček, které jsem označila 17A, 17B, 34A, 34B. Lahvičky jsem zakryla, aby na ně nepůsobily faktory z vnějšího prostředí. Poté jsem každý jednotlivý vzorek práškové směsi změřila na spektrometru (NIR).

S časovou prodlevou jsem připravila další vzorky, označené 17C a 34C. Tyto vzorky jsem připravovala stejným způsobem jako vzorky A a B, s tím rozdílem, že jsem tyto vzorky odebírala ještě v časech 320 a 640 s. Tyto vzorky byly ihned z mísící krychle odebrány a vylisovány do tablet a měřeny pouze v podobě tablet. Další podmínky pro přípravu směsi jsou shrnuty v tabulce.

Tabulka 1: Podmínky přípravy směsi⁴⁷

označení směsi	A	B	C
množství [g]	40	200	400
rychlost otáčení [rpm]	17		34

6.3.2 Příprava tablet

6.3.2.1 Kalibrace

Pro sestavení kalibrační křivky jsem připravila jedenáct vzorků s vypočítanými navážkami pro kyselinu acetylsalicylovou a MCC (viz tabulka). Pro každou koncentraci v rozmezí 0-20% jsem připravila tři vzorky tablet.

Navážila jsem potřebné množství kyseliny acetylsalicylové a MCC, vsypala do skleněných lahvíček a důkladně promíchala kopistkou.

Tabulka 2: Složení kalibračních tablet

c ACS (%)	m ACS (g)	m MCC (g)
0	0,000	0,600
2	0,012	0,588
4	0,024	0,576
6	0,036	0,564
8	0,048	0,552
10	0,060	0,540
12	0,072	0,528

14	0,084	0,516
16	0,096	0,504
18	0,108	0,492
20	0,120	0,480

Ze směsí ACS a MCC o přibližné hmotnosti 0,6 g jsem na analytických vahách navážila množství vzorku v rozmezí 0,4990 do 0,5010 g a to s přesností na 0,1 mg, které jsem použila pro přípravu tablet.

Odvážený vzorek jsem vsypala do matrice materiálového testovacího přístroje Zwick/Roell Z050 (Adamus HD). Nejprve jsem na spodní část matrice upevnila trn, vsypala jsem směs a na ní jsem položila horní trn. Takto připravenou matrici jsem položila mezi čelisti materiálového testovacího přístroje Zwick/Roell Z050 a za podmínek uvedených v tabulce jsem vylišovala tablety.

Všechny parametry tabletovačky byly předem nastavené. Jsou shrnuty v tabulce.

Tabulka 3: Parametry tabletovačky

Vzdálenost čelistí LE	112 mm
Rychlost nastavení LE	100 mm/min
Předzatížení	2 N
Rychlost předzatěžování	30 mm/min
Rychlost zkoušky řídicí parametr	40 mm/min
Pokles síly	30%Fmax
Práh síly pro vyhodnocení porušení	0,1%Fnom
Maximální síla, napětí	4 kN
Tvar vzorku	kruhová tyč
Průměr kruhové tyče	d0 13 mm

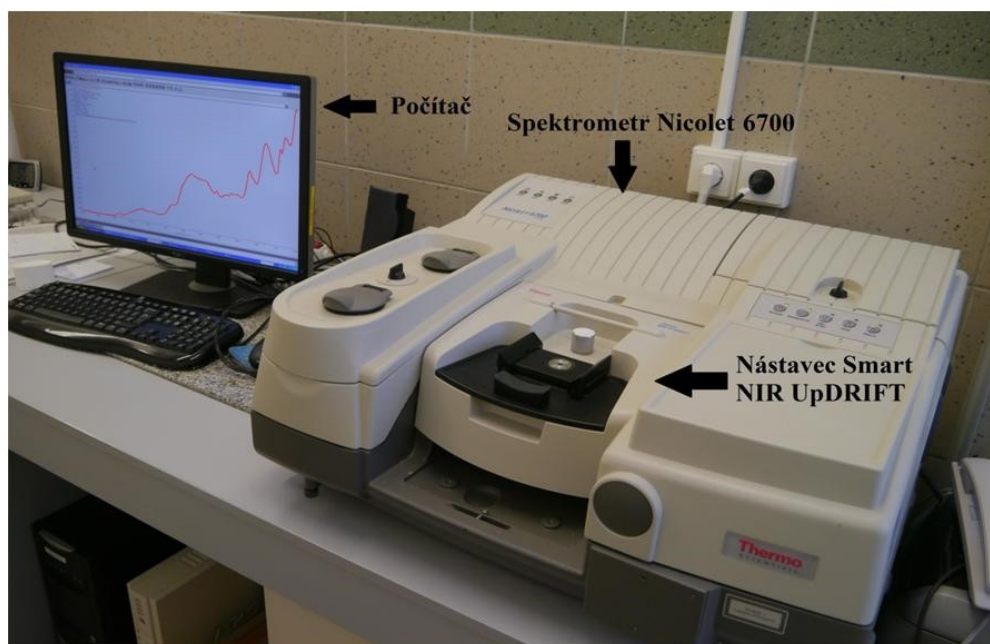
Po skončení lisování, jsem matrici vyjmula a tlakem na horní trn jsem vytlačila vylišovanou tabletu ven. Poté jsem matrici zbavila zbytků prachů vyčištěním suchou gázou.

6.3.2.2 Vzorky směsí

Za stejných podmínek jako pro přípravu tablet z kalibračních směsí jsem postupovala také při výrobě ostatních tablet ze vzorků směsí A, B, C.

6.3.3 Měření na infračerveném spektrometru (NIR)

Při měření vzorků jsem pracovala na FTIR spektrofotometru. Tento spektrofotometr registruje infračervené záření, neboli závislost intenzity (přesněji absorbance nebo transmitance) infračerveného záření na vlnové délce. Velice důležitou součástí spektrofotometru je softwarový program OMNIC®, ve kterém se nastaví podmínky pro měření spekter (viz tabulka).



Obr. 11: Spektrometr Nicolet

Tabulka 4: Parametry nastavení

Celkový počet skenů	256
Rozlišení	8,000 cm ⁻¹
Detektor	InGaAs

Nejprve jsem do spektrofotometru vložila nástavec pro měření. V počítačovém programu jsem zvolila nástroj Collect Background, tím se nastavilo pozadí a začala jsem s měřením jednotlivých vzorků.

Nejprve jsem měřila vzorky sypké směsi prášků, které jsem připravila do stejně velkých lahviček. Ty jsem postupně po jedné umístila na měřicí nástavec. Vzorek v lahvičce musí být ve vodorovné poloze a paprsek musí procházet středem tohoto vzorku. Doba měření jednoho vzorku trvala přibližně 2 minuty.

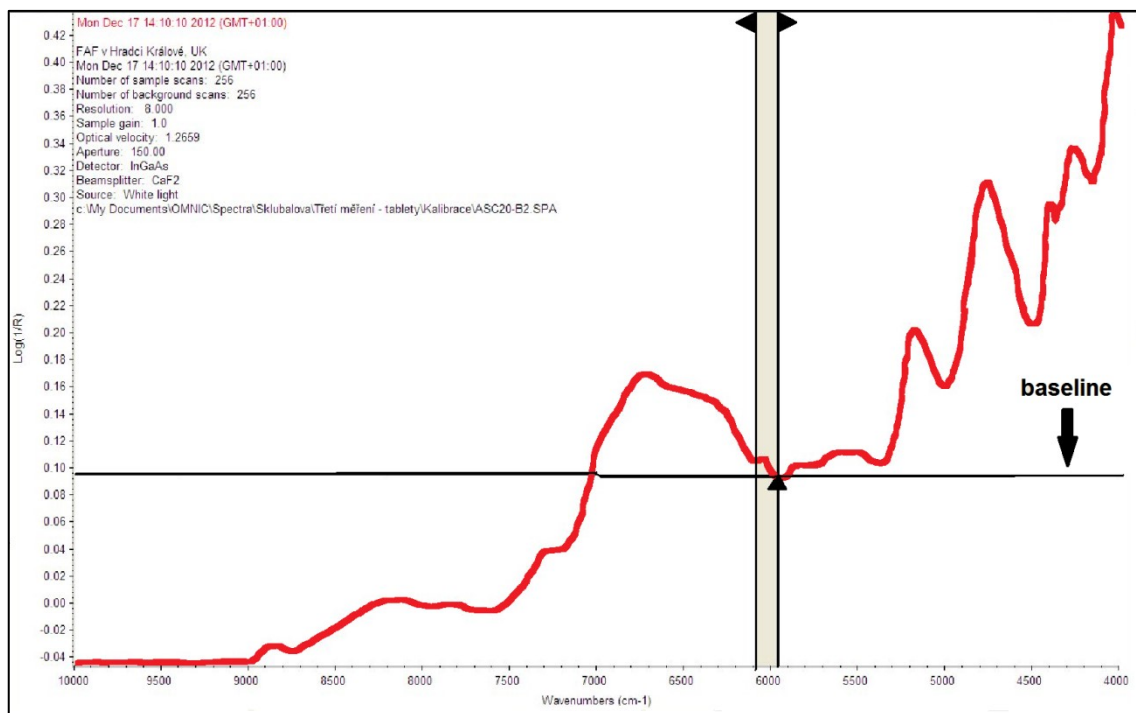
Stejně jsem postupovala i při měření tablet. Tablety jsem jednotlivě položila přímo na čidlo spektrofotometru a změřila z každé strany. Z každého měření jsem získala spektrum, které jsem uložila k dalšímu zpracování.

U směsi C byla odděleně hodnocena vrchní a spodní strana tablety podle označení po vylišování.

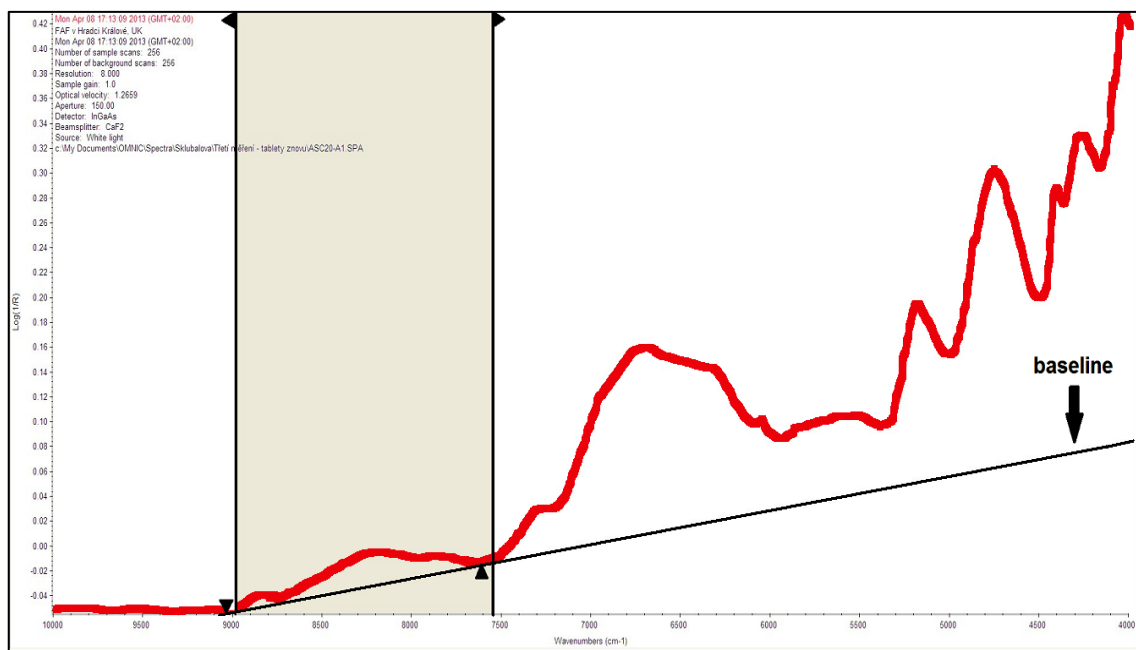
6.3.4 Postup zpracování výsledků

Výsledky jsem vyhodnocovala pomocí softwarového programu OMNIC® (9.2.86). Pro zrychlení vyhodnocení výsledků jsem v programu OMNIC využila nástroj „Macra“.

Vzorky jsem hodnotila v rozmezí pásu $9040 - 8750 \text{ cm}^{-1}$ s použitím vodorovné baseliny s osou x s jedním tečným bodem 9032 cm^{-1} . Druhým rozmezím je $9020 - 8750 \text{ cm}^{-1}$ se dvěma tečnými body 9020 a 8750 cm^{-1} .



Obr. 12: Pás 9040 – 8750 cm^{-1} . Vodorovná baselina s osou x s jedním tečným bodem 9032 cm^{-1}



Obr. 13: Příklad pásu s šikmou baselinou se dvěma tečnými body

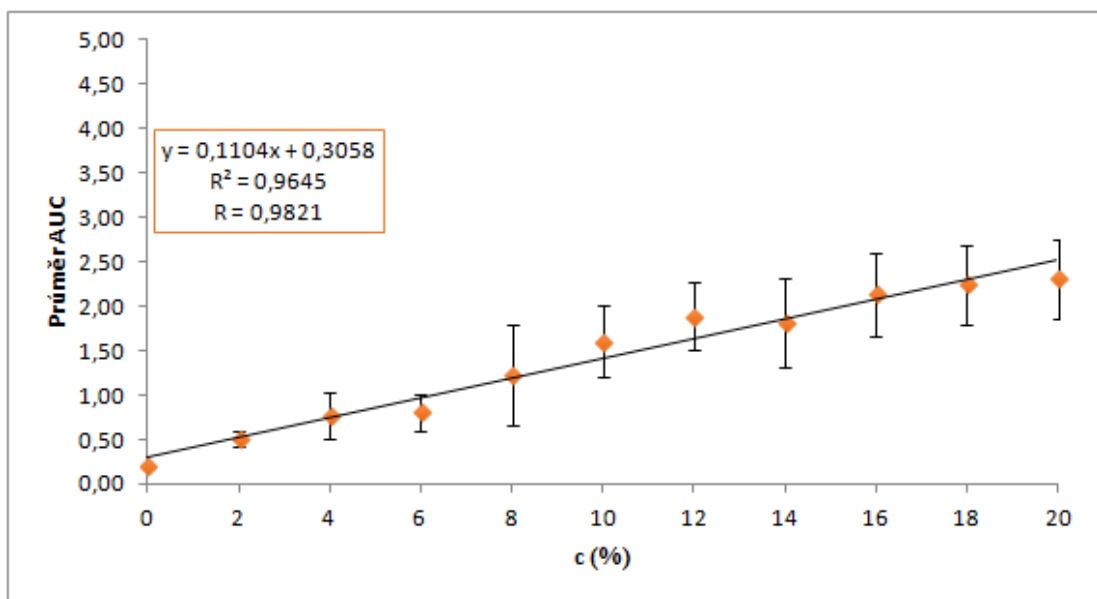
Po zadání rozsahu pásu jsem pomocí programu vyhodnotila veškeré přichystané vzorky a výsledky jsem zaznamenala v programu MS Excel. Jednotlivé vzorky prachů i tablet jsem změřila pětkrát, tedy i pětkrát vyhodnocovala. Z těchto pěti čísel jsem vypočítala směrodatnou odchylku a sestavila graf závislosti odchylky na čase. Stejným způsobem jsem vyhodnotila i kalibrační vzorky, s tím rozdílem, že u kalibračních vzorků jsem spočítala aritmetický průměr a sestavila jsem graf závislosti průměru na koncentraci.

7 Výsledky

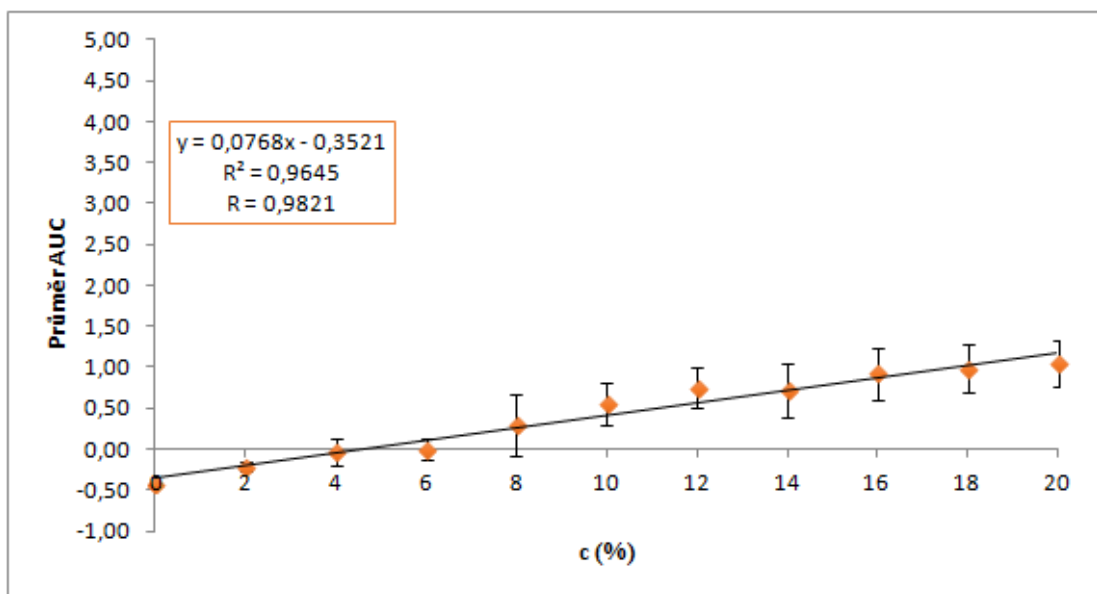
Tabulka 5: Výsledky měření kalibrace

koncentrace ACS (%)	pás 9040-8750 cm ⁻¹			pás 9020-8750 cm ⁻¹		
	AUC	Ø AUC	SD	AUC	Ø AUC	SD
0	0,20572	0,20203	0,00747	-0,43195	-0,42800	0,00386
	0,20572			-0,43195		
	0,21084			-0,42764		
	0,18879			-0,42807		
	0,19553			-0,42039		
	0,20556			-0,42799		
2	0,57430	0,50040	0,08522	-0,17081	-0,21631	0,05691
	0,35761			-0,30843		
	0,59818			-0,15009		
	0,56216			-0,16894		
	0,46593			-0,24846		
	0,44421			-0,25113		
4	0,78920	0,76798	0,25311	-0,01428	-0,03553	0,17072
	1,27496			0,30883		
	0,80558			-0,01648		
	0,63970			-0,12524		
	0,46755			-0,22726		
	0,63089			-0,13877		
6	0,51623	0,80372	0,20233	-0,19556	-0,00434	0,13067
	0,99486			0,11224		
	1,12190			0,20372		
	0,78384			-0,01297		
	0,74971			-0,04280		
	0,65579			-0,09065		
8	0,96585	1,23130	0,56722	0,11435	0,29679	0,37019
	0,88923			0,05892		
	2,36862			1,03705		
	0,79068			0,01092		
	1,54120			0,50567		
	0,83224			0,05385		

10	0,95760	1,60815	0,39593	0,12405	0,55412	0,25916
	1,70315			0,60491		
	1,75652			0,65883		
	1,42740			0,44086		
	2,27683			0,98934		
	1,52740			0,50673		
12	1,61214	1,88934	0,37617	0,55160	0,74389	0,24979
	2,59767			1,20442		
	1,78966			0,66684		
	1,99174			0,82137		
	1,39319			0,41299		
	1,95162			0,80612		
14	2,30845	1,81859	0,50301	1,02889	0,71985	0,32628
	1,81581			0,74061		
	1,13585			0,27207		
	2,07856			0,88121		
	1,17720			0,30109		
	2,39569			1,09523		
16	2,76453	2,13539	0,47178	1,33250	0,92245	0,31128
	1,91767			0,76808		
	2,49680			1,16696		
	1,26554			0,35093		
	2,17174			0,94303		
	2,19608			0,97317		
18	2,21638	2,24494	0,44648	0,94999	0,98269	0,29323
	1,78991			0,68704		
	2,75550			1,32483		
	2,42250			1,10072		
	2,72368			1,29609		
	1,56169			0,53748		
20	2,73398	2,30579	0,43690	1,30950	1,03728	0,28100
	2,05227			0,87355		
	2,41222			1,10694		
	2,10670			0,89756		
	2,91416			1,43503		
	1,61542			0,60109		



a)



b)

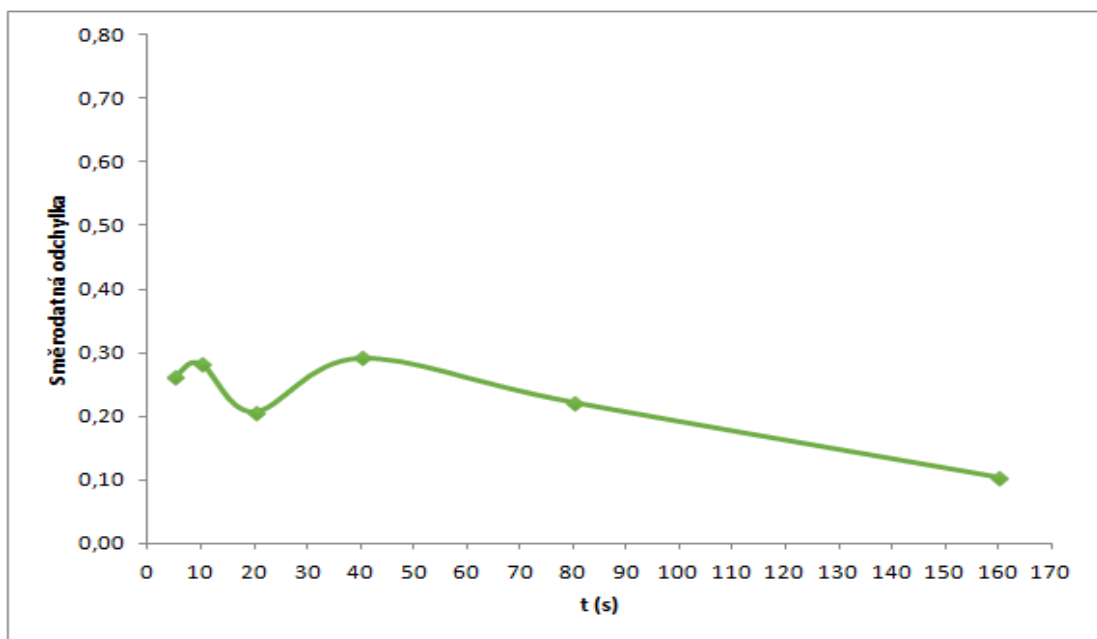
Obr. 14: Kalibrace

a) kalibrace v pásu 9040-8750 cm^{-1}

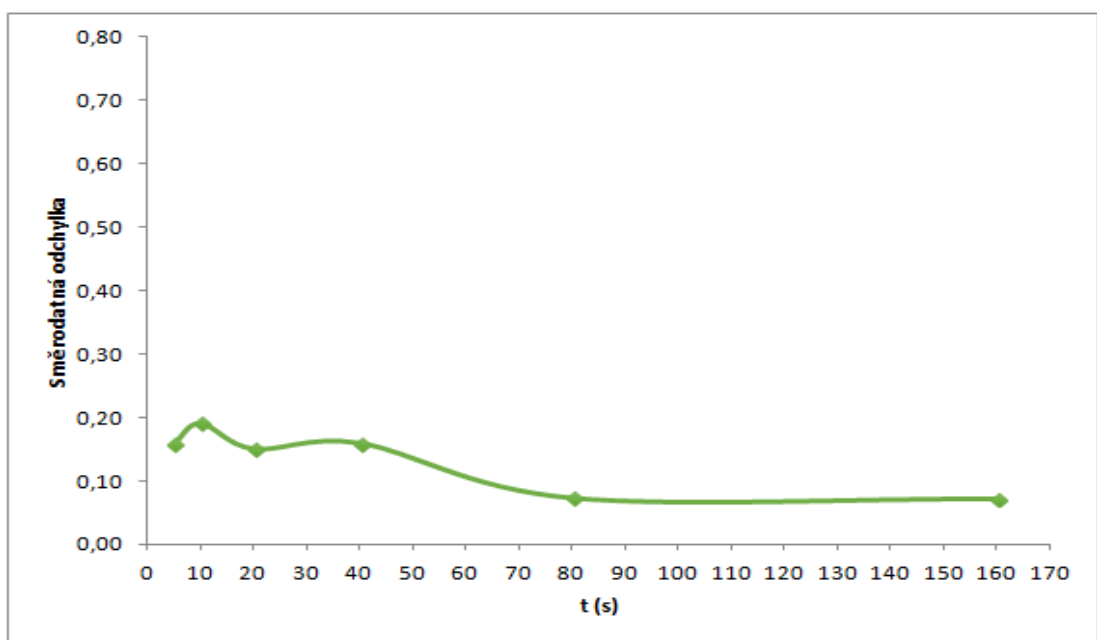
b) kalibrace v pásu 9020-8750 cm^{-1}

Tabulka 6: Výsledky měření NIR spektra práškové směsi 17A

t (s)	pás 9040-8750 cm ⁻¹			pás 9020-8750 cm ⁻¹		
	AUC	Ø AUC	SD	AUC	Ø AUC	SD
5	0,95893	1,26157	0,26181	0,16237	0,33748	0,15769
	0,97680			0,13449		
	1,57621			0,50411		
	1,52801			0,47736		
	1,26788			0,40906		
10	1,99742	1,62668	0,28365	0,78595	0,59595	0,19001
	1,35303			0,34789		
	1,83055			0,79431		
	1,70328			0,65560		
	1,24914			0,39600		
20	1,66489	1,34784	0,20701	0,68202	0,47762	0,14992
	1,20373			0,34925		
	1,06354			0,26995		
	1,45803			0,57763		
	1,34900			0,50923		
40	1,90461	1,51055	0,29187	0,67431	0,53620	0,15908
	1,81190			0,72361		
	1,21246			0,32799		
	1,38953			0,58268		
	1,23423			0,37243		
80	1,19529	1,20443	0,22237	0,35278	0,35311	0,07271
	1,25584			0,33039		
	1,41766			0,42934		
	1,36511			0,42318		
	0,78823			0,22985		
160	1,02555	1,18154	0,10332	0,21809	0,30069	0,07149
	1,13406			0,28042		
	1,34211			0,37718		
	1,20953			0,23602		
	1,19647			0,39173		



a)



b)

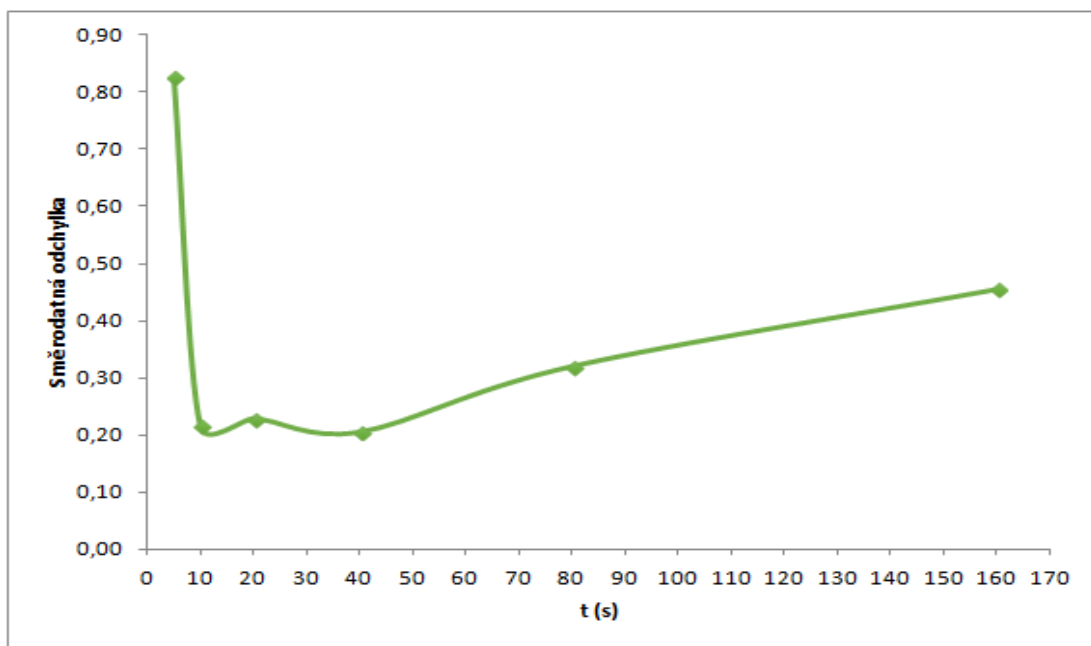
Obr. 15: Průběh mísení směsi 17A

a) hodnocení práškové směsi 17A v pásu 9040-8750 cm^{-1}

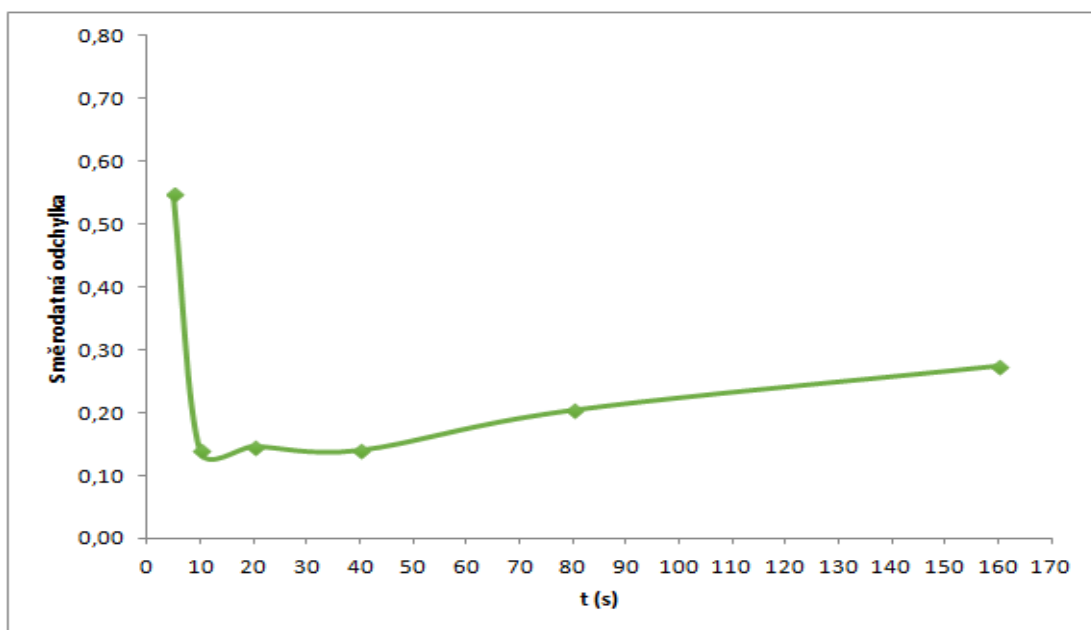
b) hodnocení práškové směsi 17A v pásu 9020-8750 cm^{-1}

Tabulka 7: Výsledky měření NIR spektra práškové směsi 17B

t (s)	pás 9040-8750 cm ⁻¹			pás 9020-8750 cm ⁻¹		
	AUC	Ø AUC	SD	AUC	Ø AUC	SD
5	1,59823	2,08310	0,82403	0,46152	0,79470	0,54747
	1,30903			0,30249		
	2,61054			1,21289		
	3,45262			1,66448		
	1,44508			0,33214		
10	2,06885	1,91533	0,21406	0,76738	0,69079	0,13973
	1,78261			0,57928		
	1,99595			0,78246		
	1,56775			0,47625		
	2,16151			0,84856		
20	1,75127	1,93211	0,22786	0,71540	0,73219	0,14684
	1,97450			0,72477		
	1,83408			0,64772		
	1,74416			0,56923		
	2,35656			1,00382		
40	1,90670	1,96542	0,20411	0,68728	0,73667	0,14062
	2,24520			0,91865		
	2,16039			0,88739		
	1,72555			0,57965		
	1,78928			0,61040		
80	2,46759	2,09562	0,31909	1,05222	0,81026	0,20467
	2,10475			0,81807		
	2,13741			0,85308		
	1,51036			0,43353		
	2,25801			0,89441		
160	2,77083	1,92696	0,45410	1,26128	0,74318	0,27514
	1,87311			0,66404		
	1,59212			0,50321		
	1,92332			0,75864		
	1,47542			0,52874		



a)



b)

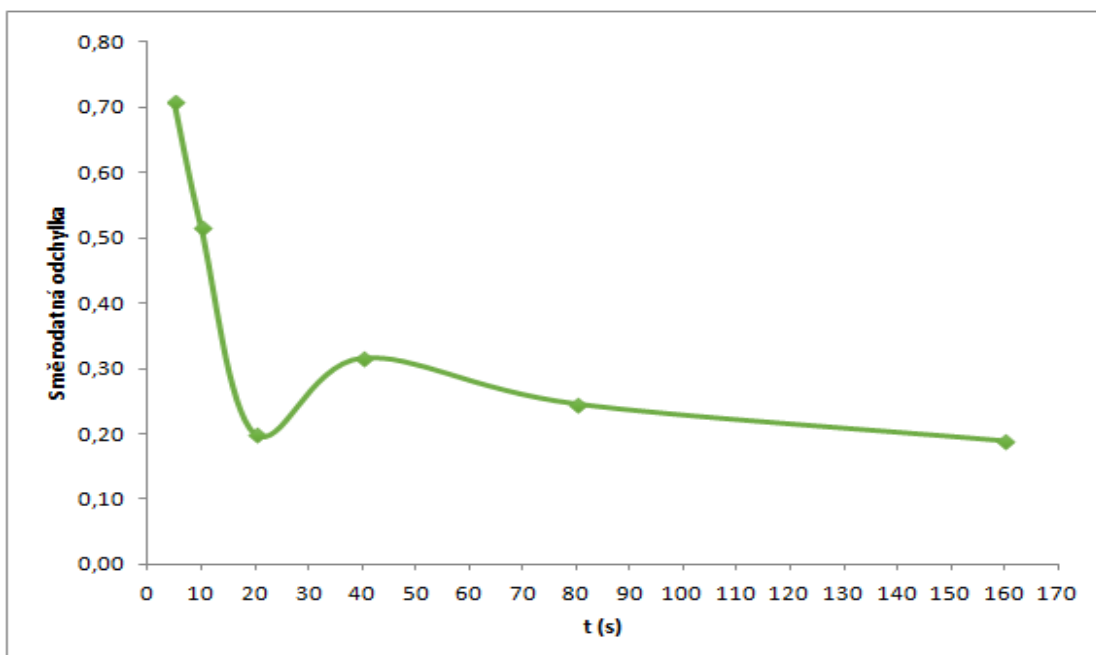
Obr. 16: Průběh mísení směsi 17B

a) hodnocení práškové směsi 17B v pásu $9040-8750\text{ cm}^{-1}$

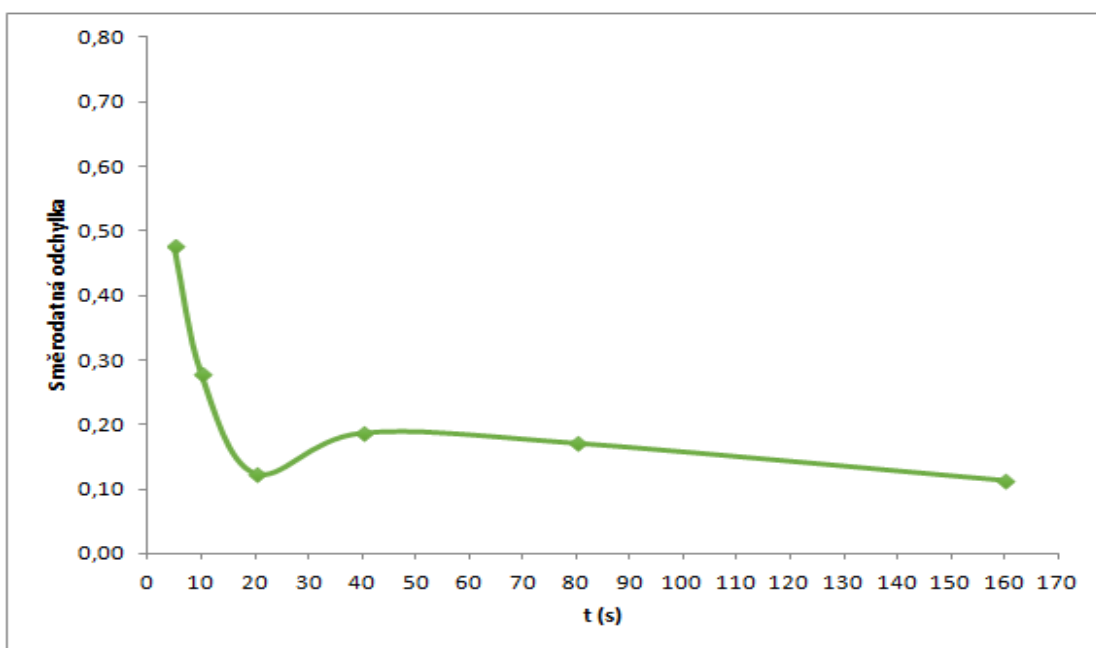
b) hodnocení práškové směsi 17B v pásu $9020-8750\text{ cm}^{-1}$

Tabulka 8: Výsledky měření NIR spektra práškové směsi 34A

t (s)	pás 9040-8750 cm ⁻¹			pás 9020-8750 cm ⁻¹		
	AUC	Ø AUC	SD	AUC	Ø AUC	SD
5	1,65027	2,52024	0,70755	0,45380	1,05591	0,47535
	2,51509			1,12584		
	2,28704			0,88251		
	2,34034			0,91709		
	3,80847			1,90032		
10	2,69017	2,01939	0,51616	1,15033	0,75781	0,27894
	1,70053			0,55052		
	2,22652			0,84264		
	1,20073			0,35044		
	2,27898			0,89513		
20	1,81142	1,85896	0,19933	0,63749	0,63665	0,12322
	1,96057			0,69885		
	2,15183			0,82021		
	1,82713			0,57641		
	1,54385			0,45030		
40	2,31528	2,08565	0,31524	0,89406	0,78308	0,18574
	1,79874			0,66608		
	2,58791			1,09657		
	1,93580			0,65110		
	1,79052			0,60760		
80	1,47135	1,75111	0,24522	0,35133	0,54286	0,17020
	2,09558			0,78443		
	1,98790			0,70653		
	1,63356			0,44564		
	1,56715			0,42639		
160	1,60672	1,43123	0,18836	0,44977	0,36194	0,11239
	1,23162			0,22879		
	1,68228			0,51575		
	1,41258			0,37163		
	1,22294			0,24377		



a)



b)

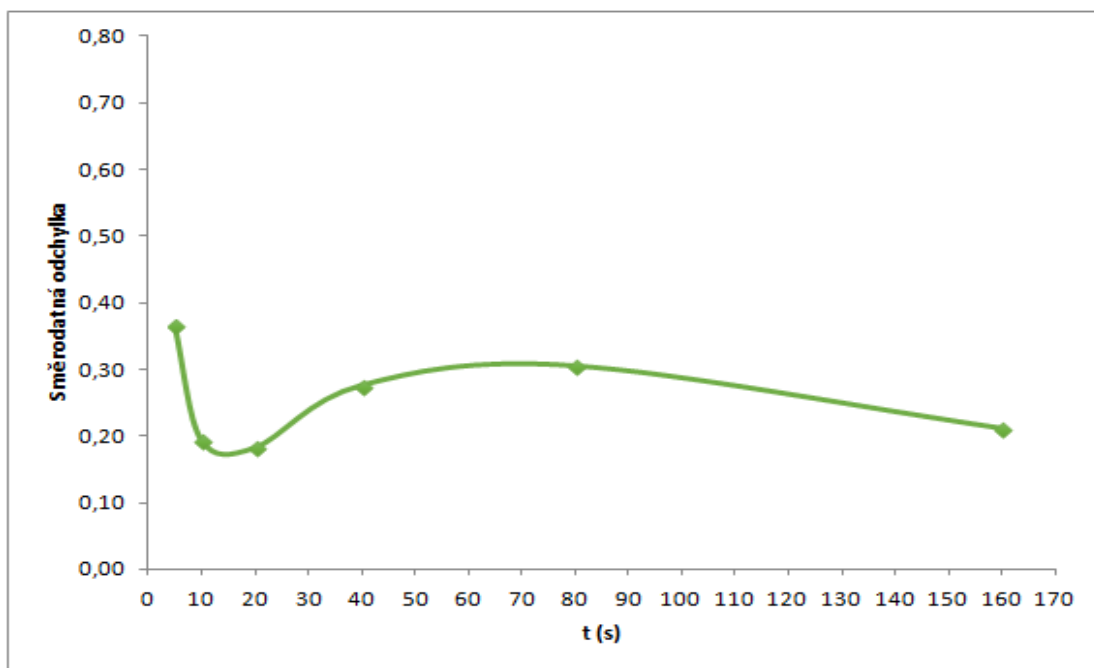
Obr. 17: Průběh mísení směsi 34A

a) hodnocení prachové směsi 34A v pásu 9040-8750 cm^{-1}

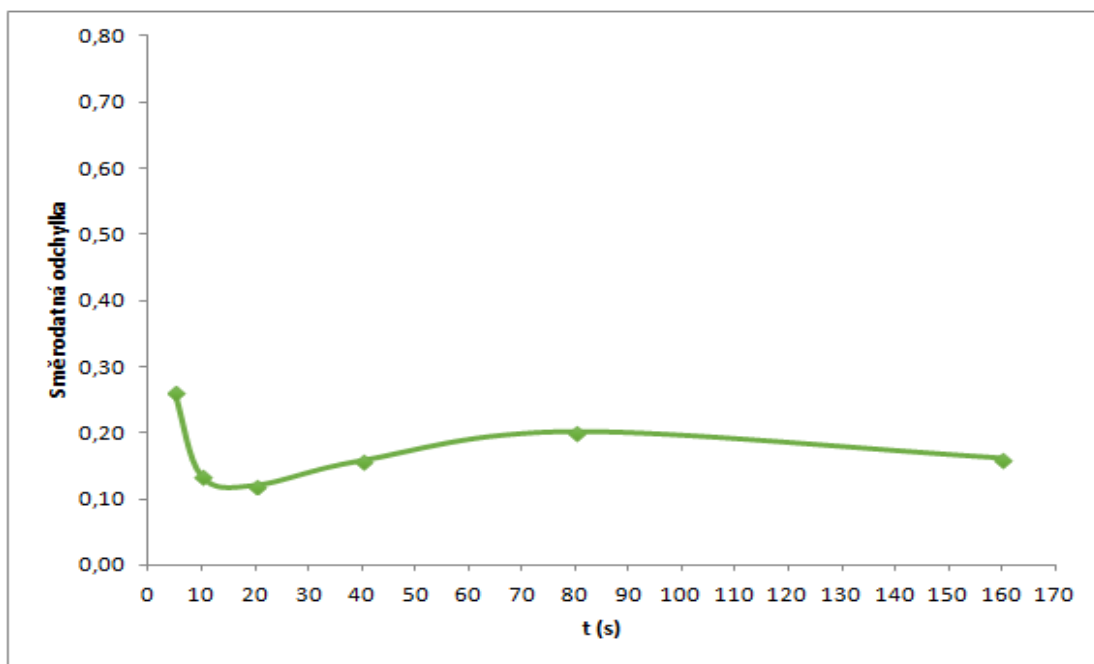
b) hodnocení prachové směsi 34A v pásu 9020-8750 cm^{-1}

Tabulka 9: Výsledky měření NIR spektra práškové směsi 34B

t (s)	pás 9040-8750 cm ⁻¹			pás 9020-8750 cm ⁻¹		
	AUC	Ø AUC	SD	AUC	Ø AUC	SD
5	2,20595	2,23804	0,36512	0,94876	0,93708	0,26068
	2,94116			1,43204		
	1,96596			0,69882		
	2,13229			0,83342		
	1,94486			0,77234		
10	2,01466	1,72705	0,19337	0,80387	0,62810	0,13458
	1,44852			0,43317		
	1,64687			0,57573		
	1,85668			0,75432		
	1,66852			0,57341		
20	2,06050	1,85919	0,18201	0,87518	0,69976	0,12014
	1,68675			0,54068		
	1,59785			0,59127		
	1,98035			0,75196		
	1,97052			0,73969		
40	1,53806	1,97797	0,27563	0,54626	0,78971	0,15754
	1,83443			0,72783		
	2,04058			0,78968		
	2,12399			0,85764		
	2,35280			1,02715		
80	1,73100	1,85013	0,30479	0,61089	0,71134	0,20117
	1,85665			0,70517		
	1,35459			0,39673		
	2,25361			0,96947		
	2,05480			0,87444		
160	2,05252	2,18126	0,21129	0,83803	0,91872	0,16139
	2,27764			1,04268		
	1,91993			0,69856		
	2,12083			0,85843		
	2,53540			1,15590		



a)



b)

Obr. 18: Průběh mísení směsi 34B

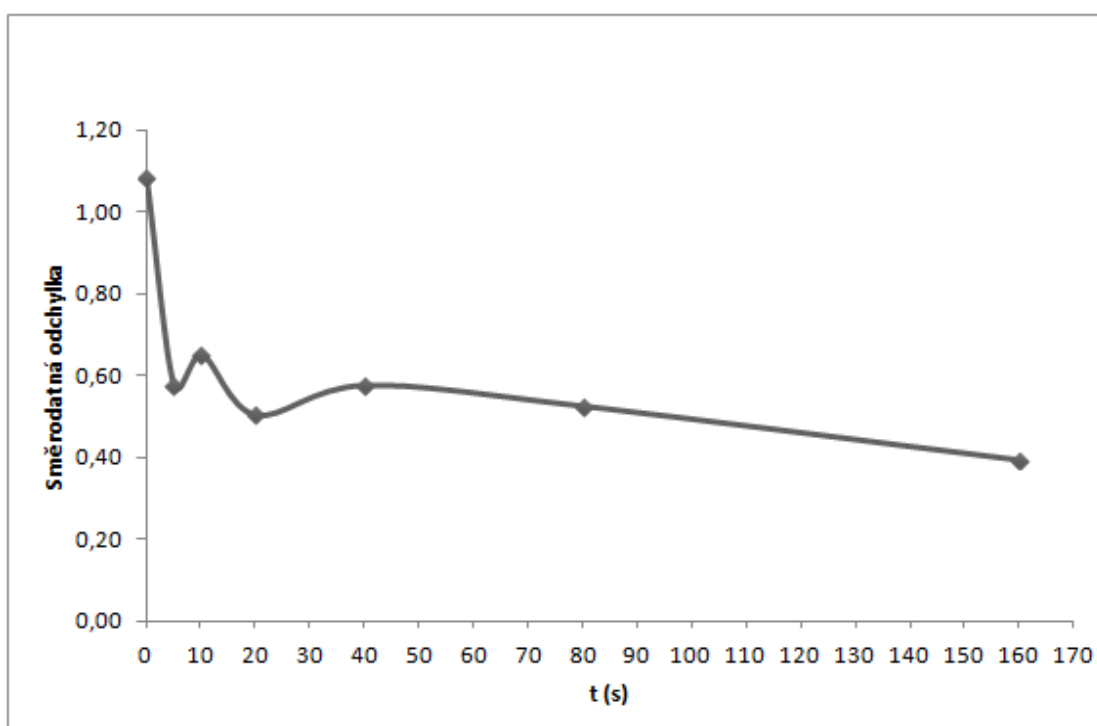
a) hodnocení prachové směsi 34B v pásu 9040-8750 cm^{-1}

b) hodnocení prachové směsi 34B v pásu 9020-8750 cm^{-1}

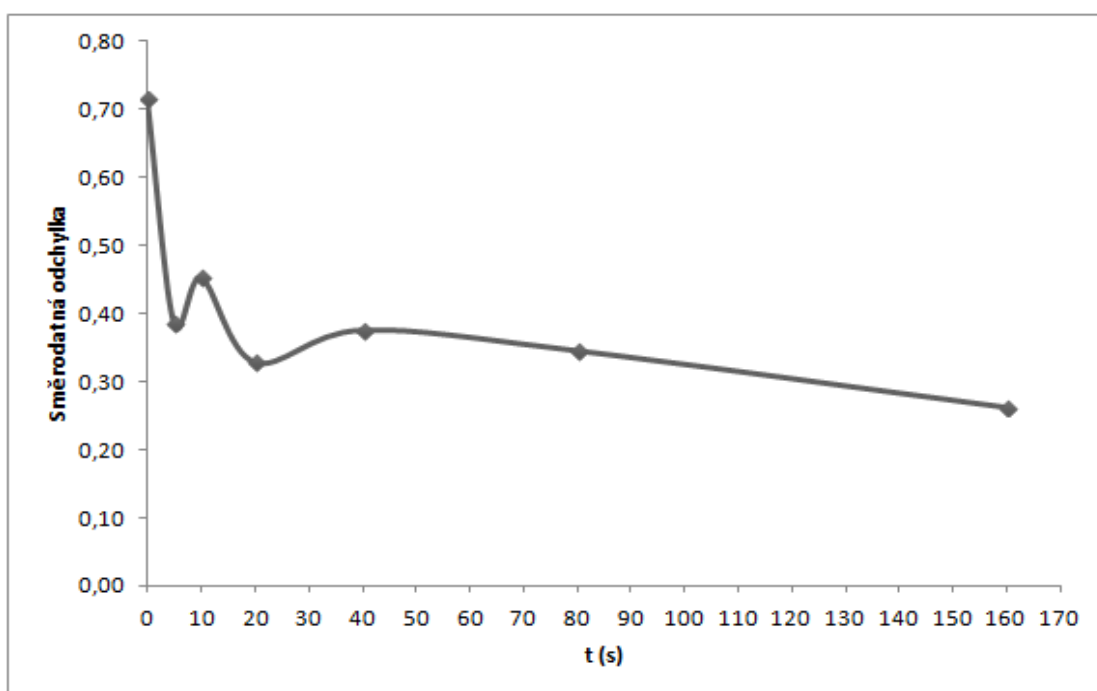
Tabulka 10: Výsledky měření NIR spektra tablet 17A

t (s)	pás 9040-8750 cm ⁻¹			pás 9020-8750 cm ⁻¹		
	AUC	Ø AUC	SD	AUC	Ø AUC	SD
0	0,81521	2,03288	1,08140	-0,02924	0,78796	0,71433
	2,13585			0,87914		
	2,34817			1,02304		
	1,38120			0,38219		
	3,44759			1,73774		
	1,81945			0,66127		
	0,49929			-0,24482		
	3,18426			1,51232		
	3,48539			1,72527		
	1,21240			0,23270		
5	2,04680	2,50497	0,57681	0,84018	1,14141	0,38470
	2,94937			1,42745		
	3,62090			1,88205		
	2,25589			0,98065		
	2,68741			1,26746		
	2,97078			1,46024		
	1,35613			0,36923		
	2,36975			1,04597		
	2,40884			1,07271		
	2,38382			1,06820		
10	3,12891	3,01350	0,65226	0,96469	1,41600	0,45278
	2,01566			0,81164		
	2,62826			1,21497		
	2,63757			1,23006		
	2,72484			1,28883		
	2,79384			1,33634		
	4,12839			2,20807		
	2,93317			1,42327		
	2,88279			1,39677		
	4,26154			2,28539		

20	2,14870	2,65197	0,50334	0,90203	1,23619	0,32849
	2,12702			0,88580		
	3,06002			1,49963		
	3,03594			1,50307		
	2,91898			1,41406		
	3,02496			1,47165		
	2,21300			0,95878		
	2,21288			0,94962		
	2,18827			0,93513		
	3,58994			1,84214		
40	3,87748	2,44085	0,57563	2,03160	1,10640	0,37551
	1,86716			0,72219		
	2,61666			1,24211		
	1,68703			0,60380		
	2,55247			1,17645		
	2,74882			1,31271		
	2,29682			1,01528		
	2,25804			0,99476		
	2,04164			0,84743		
	2,46235			1,11766		
80	2,87503	2,41754	0,52497	1,39501	1,08357	0,34535
	1,72824			0,62903		
	2,06225			0,84887		
	3,15294			1,55300		
	2,81815			1,34818		
	1,64022			0,56892		
	3,08640			1,52604		
	1,99561			0,80164		
	2,49258			1,12426		
	2,32398			1,04070		
160	2,32157	2,37729	0,39304	1,16621	1,17197	0,26190
	1,85409			0,83507		
	3,09237			1,67154		
	1,99421			0,92407		
	2,22958			1,06455		
	2,22035			1,04833		
	2,56349			1,29573		
	2,75461			1,41432		
	2,81081			1,43236		
	1,93179			0,86756		



a)



b)

Obr. 19: Průběh mísení směsi 17A

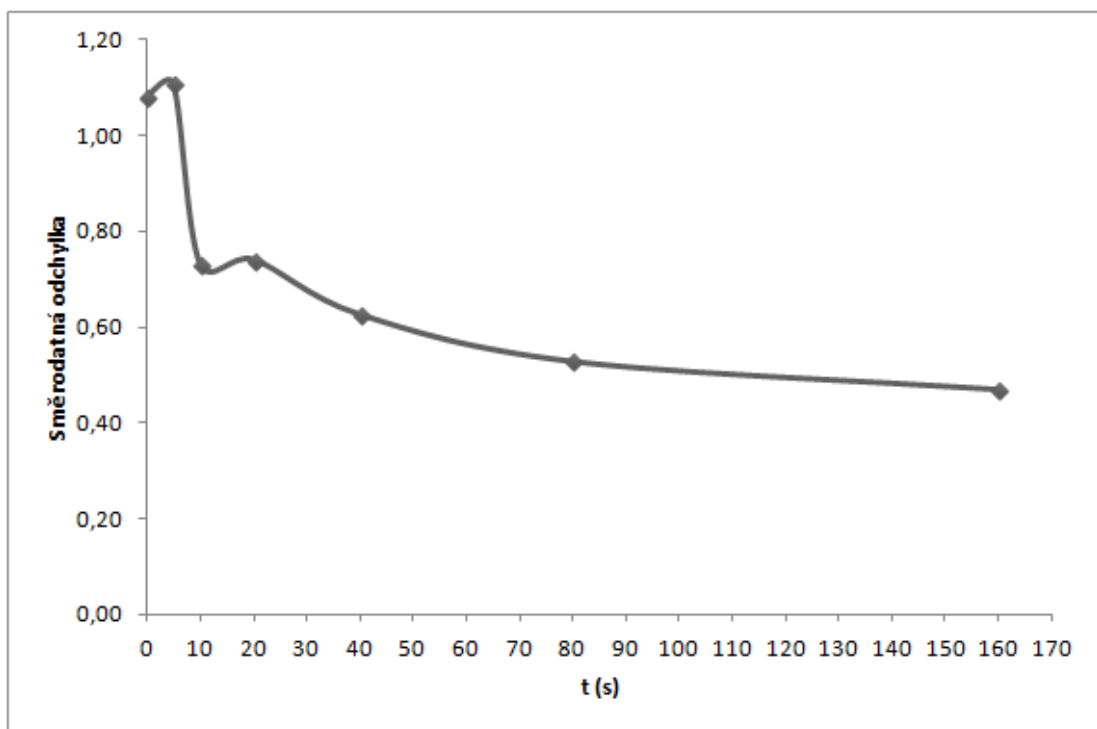
a) hodnocení tablet 17A v pásu 9040-8750 cm^{-1}

b) hodnocení tablet 17A v pásu 9020-8750 cm^{-1}

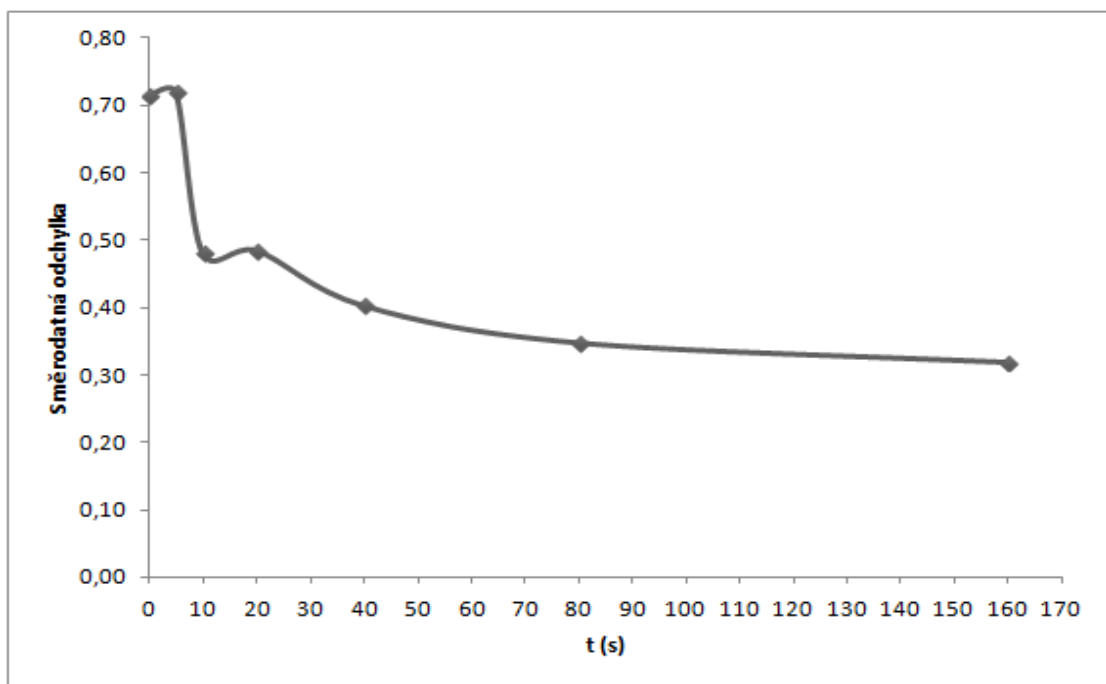
Tabulka 11: Výsledky měření NIR spektra tablet 17B

t (s)	pás 9040-8750 cm ⁻¹			pás 9020-8750 cm ⁻¹		
	AUC	Ø AUC	SD	AUC	Ø AUC	SD
0	0,81521	2,03288	1,08140	-0,02924	0,78796	0,71433
	2,13585			0,87914		
	2,34817			1,02304		
	1,38120			0,38219		
	3,44759			1,73774		
	1,81945			0,66127		
	0,49929			-0,24482		
	3,18426			1,51232		
	3,48539			1,72527		
	1,21240			0,23270		
5	4,00343	2,87158	1,10745	2,11120	1,38001	0,71832
	2,05522			0,83615		
	1,03217			0,16646		
	2,52987			1,16259		
	3,38201			1,72879		
	2,83363			1,36706		
	2,30473			1,01555		
	1,82627			0,72223		
	3,81530			1,98476		
	4,93315			2,70531		
10	1,90750	2,61868	0,73320	0,72983	1,20684	0,48080
	2,60060			1,18389		
	3,13515			1,56661		
	2,17905			0,91822		
	1,25944			0,31449		
	2,90681			1,39804		
	2,63111			1,21254		
	3,90642			2,03050		
	2,22578			0,96064		
	3,43497			1,75362		

20	2,70366	2,79336	0,74147	1,27738	1,32304	0,48442
	2,08848			0,85960		
	3,12144			1,54690		
	2,54004			1,15934		
	4,07031			2,15817		
	3,40571			1,71878		
	2,19324			0,92084		
	3,77960			1,96020		
	2,38482			1,05335		
	1,64626			0,57585		
40	3,64437	2,65385	0,62669	1,87176	1,18659	0,40260
	2,11875			0,88673		
	1,76302			0,65861		
	3,28575			1,64349		
	2,73296			1,27722		
	3,01338			0,99934		
	2,46409			1,11383		
	1,60023			0,55079		
	2,94331			1,41336		
	2,97267			1,45073		
80	2,36940	2,79367	0,52866	1,05217	1,32813	0,34776
	3,62704			1,86688		
	2,46073			1,11738		
	2,68668			1,25522		
	1,94625			0,76682		
	2,15341			0,89824		
	3,06061			1,51300		
	2,99002			1,46189		
	3,28018			1,65409		
	3,36238			1,69564		
160	2,99275	2,53664	0,46969	1,41242	1,11459	0,31874
	2,01454			0,80999		
	2,09097			0,85845		
	2,93054			1,41372		
	2,14901			0,89617		
	2,07283			0,86527		
	3,50428			1,79020		
	2,32346			1,02119		
	2,67117			1,25489		
	2,61680			0,82359		



a)



b)

Obr. 20: Průběh mísení směsi 17B

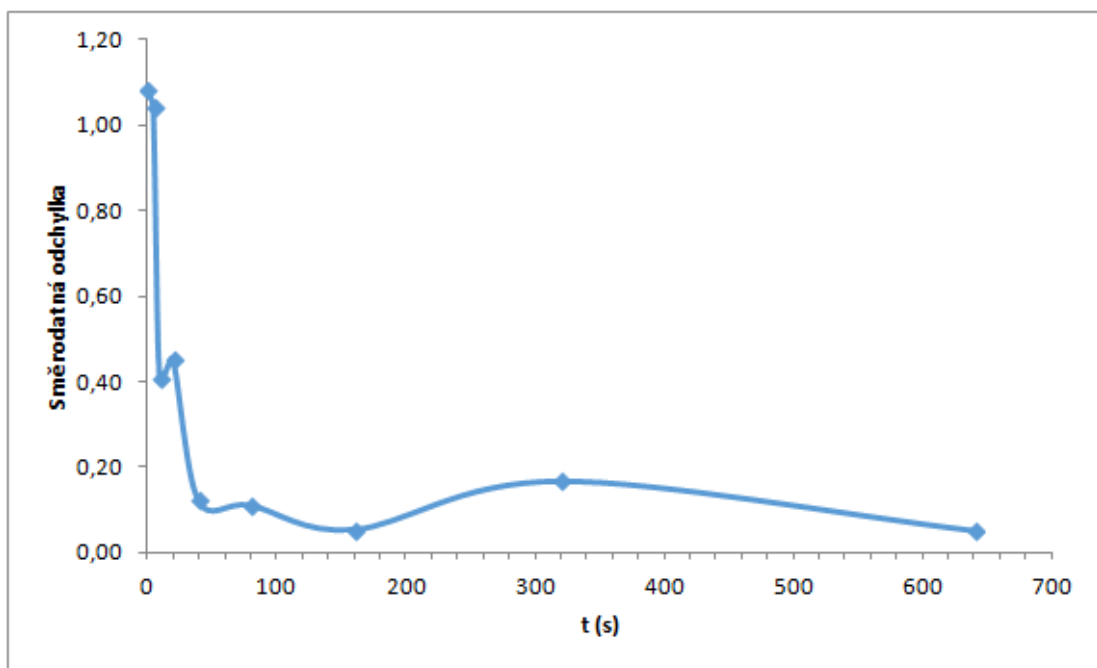
a) hodnocení tablet 17B v pásu 9040-8750 cm^{-1}

b) hodnocení tablet 17B v pásu 9020-8750 cm^{-1}

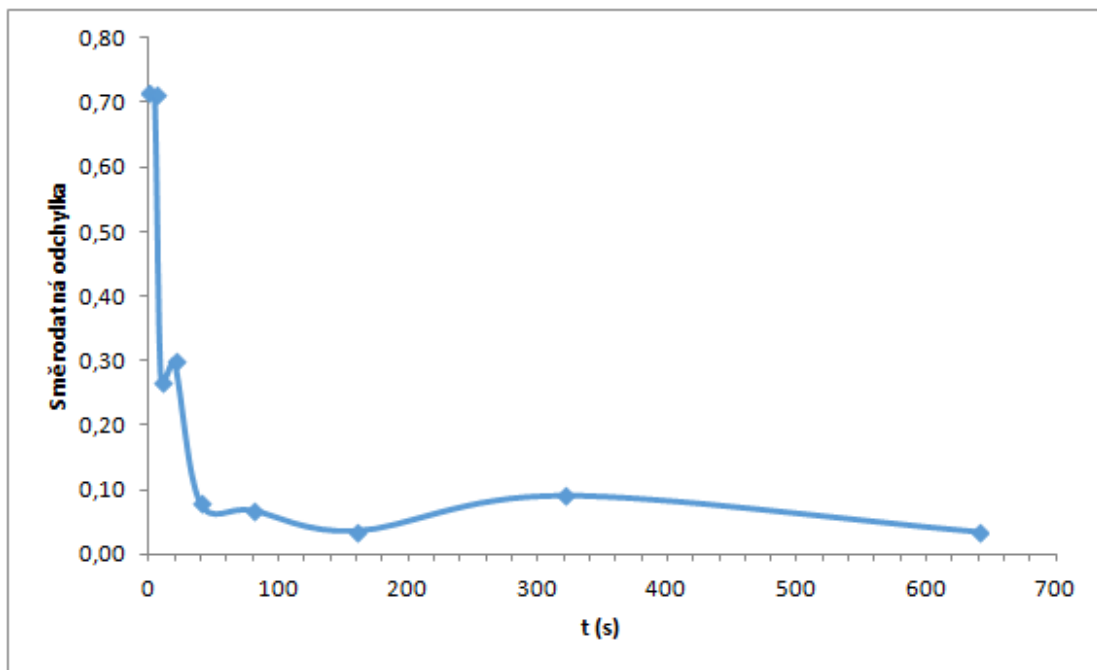
Tabulka12: Výsledky měření NIR spektra tablet 17C - spodní strana

t (s)	pás 9040-8750 cm ⁻¹			pás 9020-8750 cm ⁻¹		
	AUC	Ø AUC	SD	AUC	Ø AUC	SD
0	0,81521	2,03288	1,08140	-0,02924	0,78796	0,71433
	2,13585			0,87914		
	2,34817			1,02304		
	1,38120			0,38219		
	3,44759			1,73774		
	1,81945			0,66127		
	0,49929			-0,24482		
	3,18426			1,51232		
	3,48539			1,72527		
	1,21240			0,23270		
5	2,04216	1,71732	1,04514	0,91245	0,67983	0,26707
	3,2119			1,68135		
	1,83658			0,77704		
	1,00921			0,20888		
	0,48675			-0,1806		
10	2,21078	2,29286	0,40650	0,94617	0,98160	0,26707
	1,87803			0,70899		
	2,71856			1,26353		
	1,94220			0,73979		
	2,71471			1,24951		
20	2,78114	2,50296	0,45457	1,30421	1,11537	0,30004
	2,08446			0,83604		
	1,96549			0,76257		
	3,00834			1,44583		
	2,67537			1,22819		

40	2,57243	2,40853	0,12284	1,15634	1,05010	0,08000
	2,40813			1,05132		
	2,22600			0,93081		
	2,41773			1,05853		
	2,41838			1,05350		
80	2,52217	2,37631	0,11207	1,14098	1,05022	0,06815
	2,42422			1,05702		
	2,40851			1,08625		
	2,27044			0,98937		
	2,25623			0,97748		
160	2,52370	2,44281	0,05442	1,15472	1,10082	0,03599
	2,38379			1,06964		
	2,46044			1,10785		
	2,44217			1,10609		
	2,40395			1,06581		
320	2,26947	2,24626	0,16810	0,98015	0,97008	0,09085
	2,34482			1,01104		
	1,95805			0,81800		
	2,38363			1,05934		
	2,27534			0,98188		
640	2,40966	2,40768	0,05255	1,07167	1,06039	0,03458
	2,48404			1,10404		
	2,34525			1,01822		
	2,37536			1,03290		
	2,42407			1,07514		



a)



b)

Obr. 21: Průběh mísení směsi 17C - spodní strana

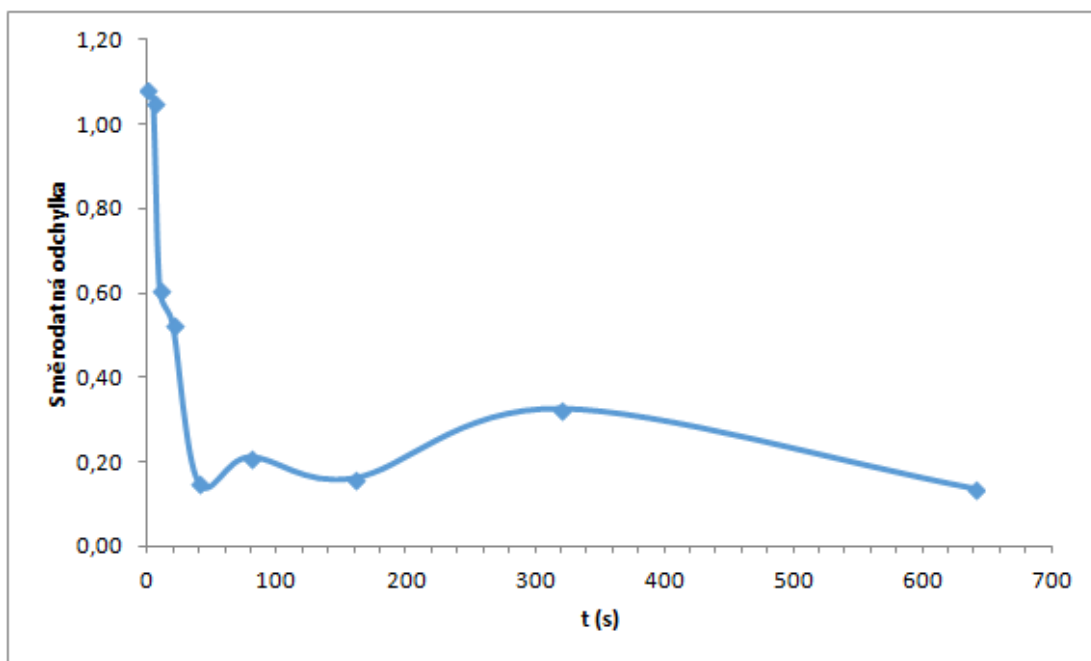
a) hodnocení tablet 17C v pásu 9040-8750 cm^{-1}

b) hodnocení tablet 17C v pásu 9020-8750 cm^{-1}

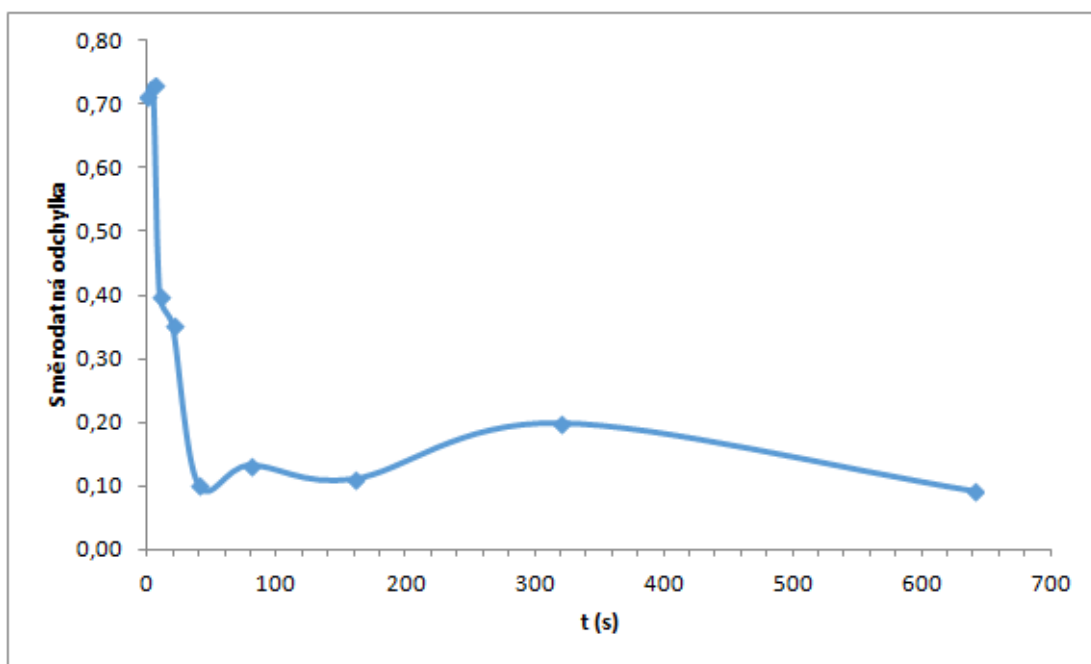
Tabulka 13: Výsledky měření NIR spektra tablet 17C - vrchní strana

t (s)	pás 9040-8750 cm ⁻¹			pás 9020-8750 cm ⁻¹		
	AUC	Ø AUC	SD	AUC	Ø AUC	SD
0	0,81521	2,03288	1,08140	-0,02924	0,78796	0,71433
	2,13585			0,87914		
	2,34817			1,02304		
	1,38120			0,38219		
	3,44759			1,73774		
	1,81945			0,66127		
	0,49929			-0,24482		
	3,18426			1,51232		
	3,48539			1,72527		
	1,21240			0,23270		
5	2,46451	1,57571	1,05391	1,20179	0,57937	0,73023
	2,79524			1,41004		
	1,40132			0,47463		
	0,97287			0,16554		
	0,24459			-0,3551		
10	2,14984	2,50158	0,60651	0,87846	1,11661	0,40021
	2,15146			0,88337		
	2,14970			0,89694		
	3,55100			1,81036		
	2,50589			1,11391		
20	2,79720	2,34592	0,52554	1,32221	1,01197	0,35342
	2,37835			1,05150		
	1,45085			0,40863		
	2,63612			1,19191		
	2,46710			1,08561		

40	2,56952	2,45189	0,15026	1,15950	1,07531	0,10361
	2,29798			0,97298		
	2,38615			1,02761		
	2,64998			1,21056		
	2,35582			1,00591		
80	2,73950	2,50291	0,20982	1,28180	1,13596	0,13356
	2,66043			1,22924		
	2,53441			1,16831		
	2,33346			1,04196		
	2,24677			0,95847		
160	2,31780	2,49452	0,15930	1,00916	1,12957	0,11176
	2,60867			1,20260		
	2,70292			1,27960		
	2,38174			1,04395		
	2,46146			1,11253		
320	2,82760	2,39820	0,32442	1,34203	1,07443	0,19983
	2,52444			1,13691		
	2,05087			0,89519		
	2,09612			0,85634		
	2,49198			1,14169		
640	2,68084	2,60385	0,13562	1,24711	1,18965	0,09357
	2,38226			1,04099		
	2,72737			1,27940		
	2,57528			1,16238		
	2,65351			1,21837		



a)



b)

Obr. 22: Průběh mísení směsi 17C - vrchní strana

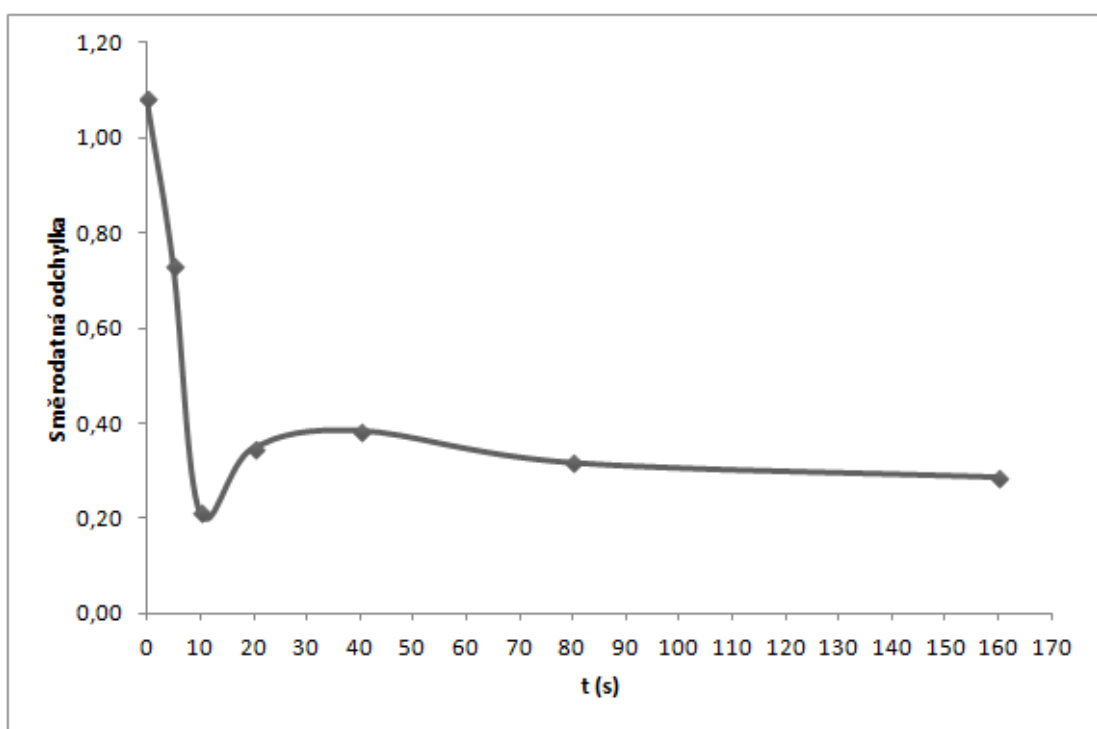
a) hodnocení tablet 17C v pásu 9040-8750 cm^{-1}

b) hodnocení tablet 17C v pásu 9020-8750 cm^{-1}

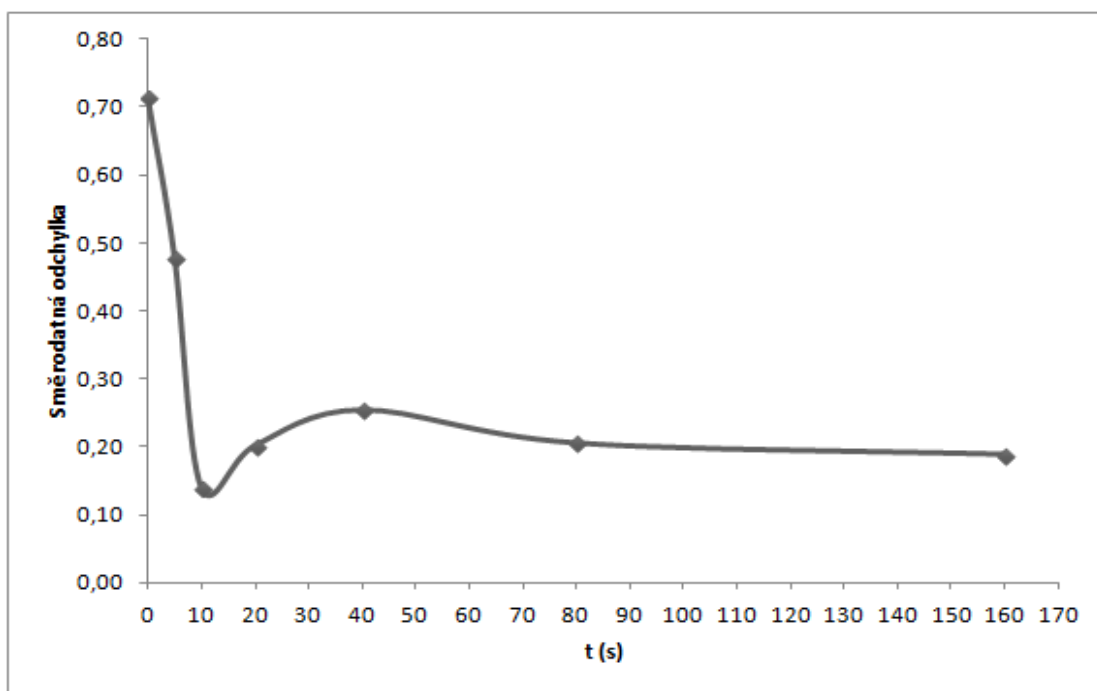
Tabulka 14: Výsledky měření NIR spektra tablet 34A

t (s)	pás 9040-8750 cm ⁻¹			pás 9020-8750 cm ⁻¹		
	AUC	Ø AUC	SD	AUC	Ø AUC	SD
0	0,81521	2,03288	1,08140	-0,02924	0,78796	0,71433
	2,13585			0,87914		
	2,34817			1,02304		
	1,38120			0,38219		
	3,44759			1,73774		
	1,81945			0,66127		
	0,49929			-0,24482		
	3,18426			1,51232		
	3,48539			1,72527		
	1,21240			0,23270		
5	1,73877	2,61657	0,72991	0,74491	1,33228	0,48019
	3,40133			1,83755		
	1,89426			0,87405		
	1,40906			0,53332		
	2,98753			1,56063		
	2,08003			0,98786		
	2,86875			1,48500		
	3,39350			1,85849		
	2,88262			1,51446		
	3,50988			1,92648		
10	2,09267	2,02697	0,21148	0,99676	0,93708	0,14141
	2,14481			1,00752		
	2,24932			1,08230		
	1,85967			0,81901		
	1,89283			0,86137		
	1,60662			0,66073		
	1,90319			0,83873		
	2,39608			1,18892		
	2,09999			0,97118		
	2,02456			0,94432		

20	1,53750	2,00955	0,34750	0,59068	0,84961	0,20215
	2,08351			0,94799		
	1,71366			0,66286		
	1,70231			0,56607		
	1,87265			0,81129		
	1,75240			0,72466		
	2,62670			1,04229		
	2,56006			1,21638		
	2,15940			0,95240		
	2,08733			0,98144		
40	1,69215	2,13871	0,38440	0,70309	1,00602	0,25496
	2,67485			1,36605		
	1,71243			0,73294		
	1,84987			0,81291		
	2,67560			1,35437		
	2,09942			0,97942		
	1,63484			0,66852		
	2,37642			1,16710		
	2,49034			1,23815		
	2,18121			1,03763		
80	2,26843	2,14555	0,31669	1,08898	1,02019	0,20633
	2,06225			0,96721		
	2,13740			1,00458		
	1,84344			0,82115		
	2,02591			0,93769		
	1,88843			0,85002		
	1,70396			0,74867		
	2,82970			1,47230		
	2,16898			1,03786		
	2,52698			1,27340		
160	1,66132	2,00960	0,28591	0,70940	0,94950	0,18955
	2,09376			0,98202		
	2,19320			1,07129		
	1,78588			0,80169		
	2,35091			1,17356		
	1,90742			0,87399		
	2,09658			1,02289		
	2,18616			1,07799		
	1,45215			0,59168		
	2,36863			1,19047		



a)



b)

Obr. 23: Průběh mísení směsi 34A

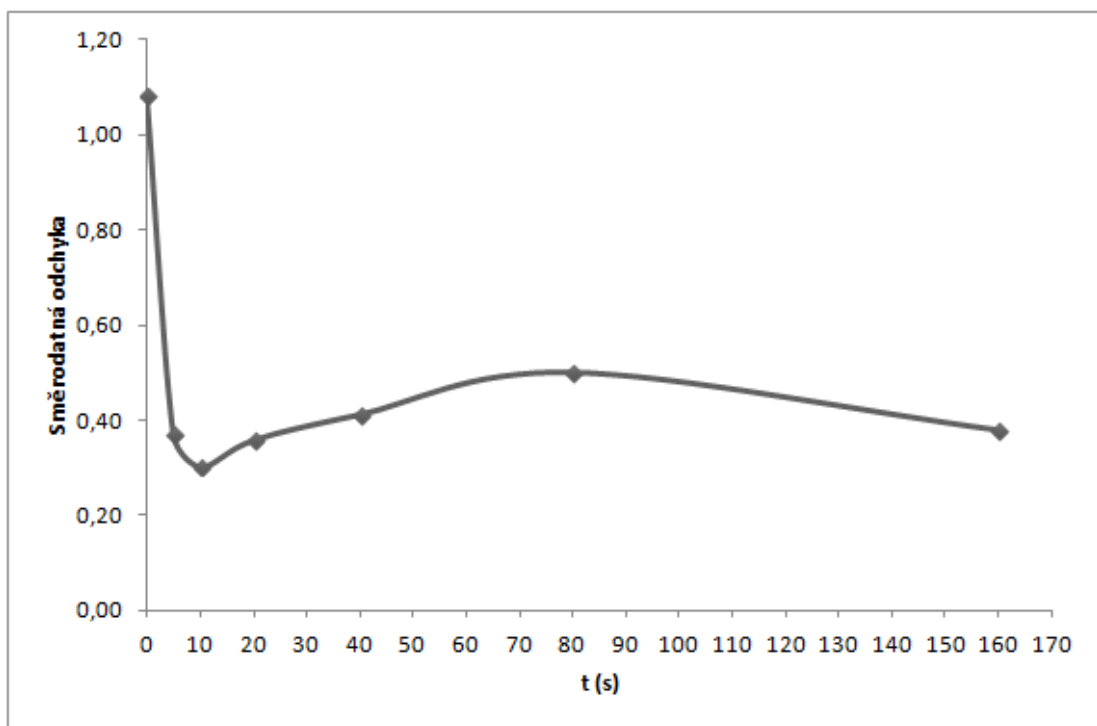
a) hodnocení tablet 34A v pásu 9040-8750 cm^{-1}

b) hodnocení tablet 34A v pásu 9020-8750 cm^{-1}

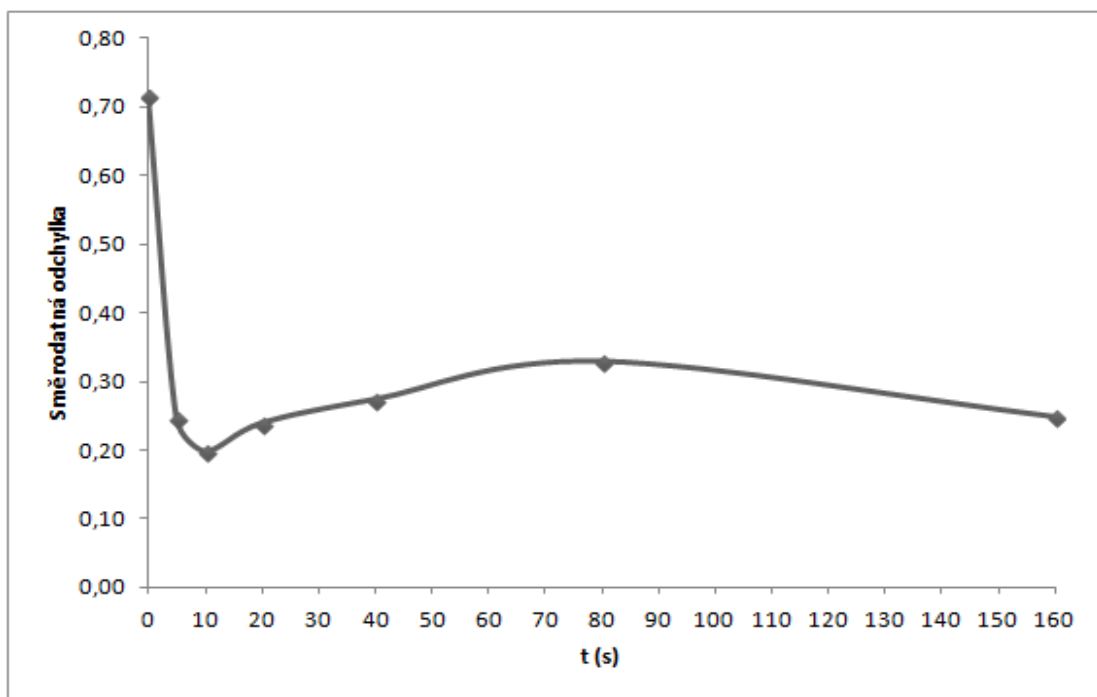
Tabulka 15: Výsledky měření NIR spektra tablet 34B

t (s)	pás 9040-8750 cm ⁻¹			pás 9020-8750 cm ⁻¹		
	AUC	Ø AUC	SD	AUC	Ø AUC	SD
0	0,81521	2,03288	1,08140	-0,02924	0,78796	0,71433
	2,13585			0,87914		
	2,34817			1,02304		
	1,38120			0,38219		
	3,44759			1,73774		
	1,81945			0,66127		
	0,49929			-0,24482		
	3,18426			1,51232		
	3,48539			1,72527		
	1,21240			0,23270		
5	1,94533	2,08317	0,37225	0,92374	1,01392	0,24567
	2,13824			1,04708		
	2,46277			1,26577		
	2,28977			1,14362		
	2,84223			1,52078		
	1,72984			0,78096		
	1,75067			0,78798		
	1,64822			0,73549		
	1,72414			0,77998		
	2,30049			1,15380		
10	2,36068	1,97975	0,30266	1,18066	0,94610	0,19716
	1,79716			0,82835		
	1,86984			0,87552		
	1,64399			0,72719		
	1,69683			0,75983		
	1,96765			0,94874		
	2,12284			1,02575		
	2,44353			1,25664		
	2,33149			1,18299		
	1,56347			0,67530		

20	2,12419	2,21257	0,35938	0,89695	0,94503	0,23837
	2,14801			0,90190		
	1,48038			0,45109		
	2,36395			1,02889		
	1,95809			0,76750		
	2,72606			1,28399		
	2,76254			1,29939		
	2,19397			0,95579		
	2,39366			1,07488		
	1,97480			0,78990		
40	2,64616	2,60055	0,41345	1,20685	1,20175	0,27308
	1,97260			0,78055		
	2,58993			1,17712		
	2,69927			1,28163		
	2,25122			0,97360		
	2,31448			1,02260		
	2,65583			1,25320		
	2,66314			1,25209		
	2,56769			1,18140		
	3,64518			1,88847		
80	2,63184	2,66416	0,50243	1,20825	1,22817	0,32842
	3,69372			1,90859		
	1,92994			0,74445		
	2,58778			1,17829		
	2,45429			1,09031		
	2,63117			1,20365		
	2,91694			1,38435		
	3,27592			1,62567		
	2,49288			1,11476		
	2,02714			0,82333		
160	2,93216	2,31600	0,38120	1,41947	1,01442	0,24743
	2,17071			0,91851		
	2,35806			1,04304		
	1,62081			0,55463		
	2,44989			1,09365		
	1,82881			0,70015		
	2,85017			1,34928		
	2,41888			1,07998		
	2,19135			0,94638		
	2,33920			1,03909		



a)



b)

Obr. 24: Průběh mísení směsi 34B

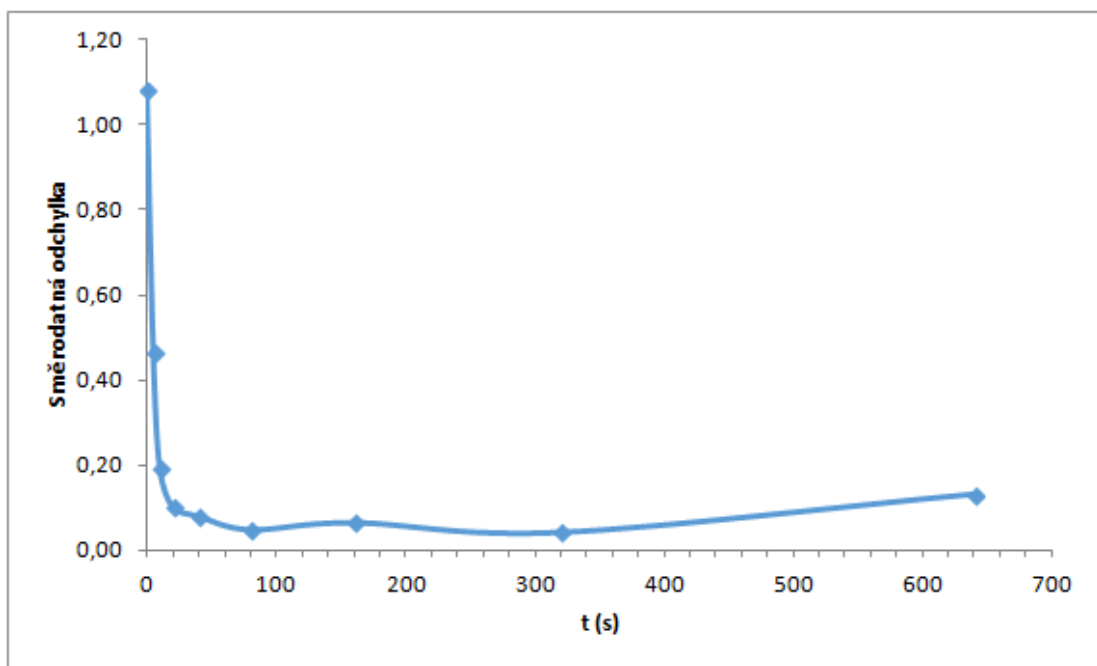
a) hodnocení tablet 34B v pásu 9040-8750 cm^{-1}

b) hodnocení tablet 34B v pásu 9020-8750 cm^{-1}

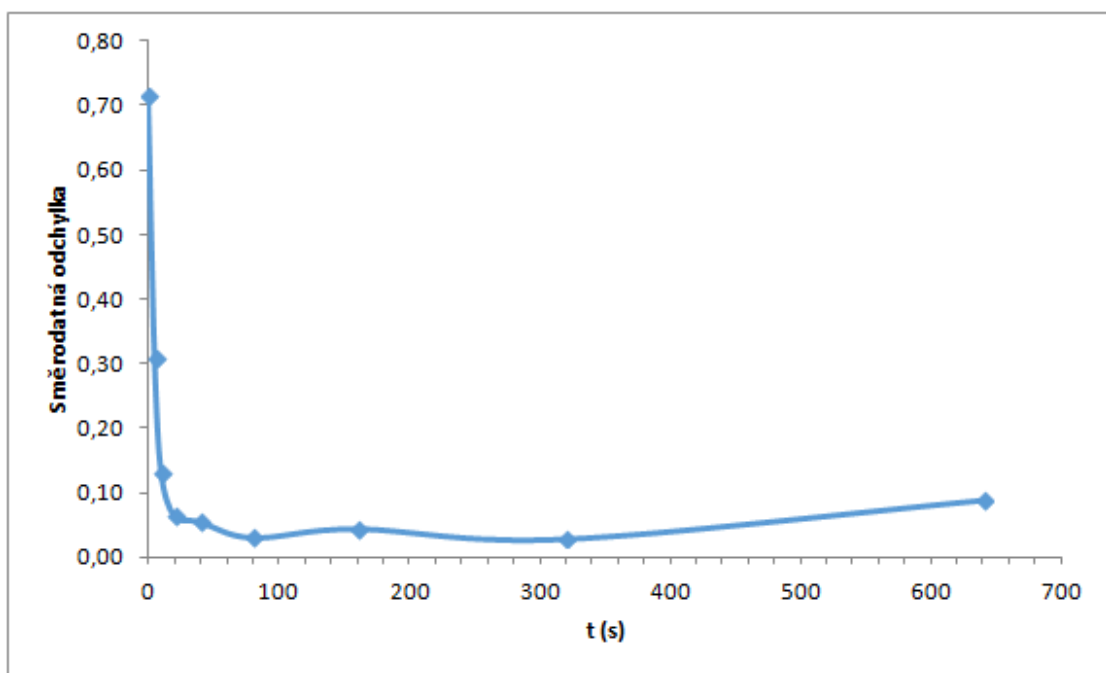
Tabulka 16: Výsledky měření NIR spektra tablet 34C – spodní strana

t (s)	pás 9040-8750 cm ⁻¹			pás 9020-8750 cm ⁻¹		
	AUC	Ø AUC	SD	AUC	Ø AUC	SD
0	0,81521	2,03288	1,08140	-0,02924	0,78796	0,71433
	2,13585			0,87914		
	2,34817			1,02304		
	1,38120			0,38219		
	3,44759			1,73774		
	1,81945			0,66127		
	0,49929			-0,24482		
	3,18426			1,51232		
	3,48539			1,72527		
	1,21240			0,23270		
5	3,03045	2,29979	0,46702	1,46898	0,98720	0,31015
	1,96953			0,76811		
	2,31566			0,99947		
	1,82463			0,66710		
	2,35870			1,03236		
10	2,25207	2,45588	0,19343	0,97162	1,10173	0,13166
	2,49829			1,13249		
	2,25457			0,95564		
	2,63404			1,22421		
	2,64044			1,22471		
20	2,37038	2,47475	0,10283	1,04004	1,10505	0,06570
	2,36731			1,03560		
	2,51366			1,11853		
	2,60241			1,18449		
	2,51998			1,14659		

40	2,38271	2,46453	0,08057	1,04817	1,10447	0,05569
	2,39694			1,06034		
	2,57900			1,18834		
	2,45979			1,10513		
	2,50423			1,12036		
80	2,42819	2,38079	0,04917	1,06615	1,03410	0,03129
	2,39285			1,03178		
	2,36996			1,02373		
	2,41114			1,06039		
	2,30179			0,98844		
160	2,42893	2,42168	0,06586	1,06666	1,07338	0,04503
	2,44286			1,08408		
	2,45073			1,09681		
	2,47765			1,11894		
	2,30823			1,00040		
320	2,35392	2,36037	0,04278	1,02869	1,02817	0,02902
	2,35504			1,02327		
	2,34677			1,01532		
	2,43112			1,07571		
	2,31499			0,99786		
640	2,56547	2,42979	0,13248	1,16532	1,07282	0,08907
	2,23513			0,94214		
	2,40569			1,05345		
	2,54158			1,14672		
	2,40107			1,05647		



a)



b)

Obr. 25: Průběh mísení směsi 34C - spodní strana

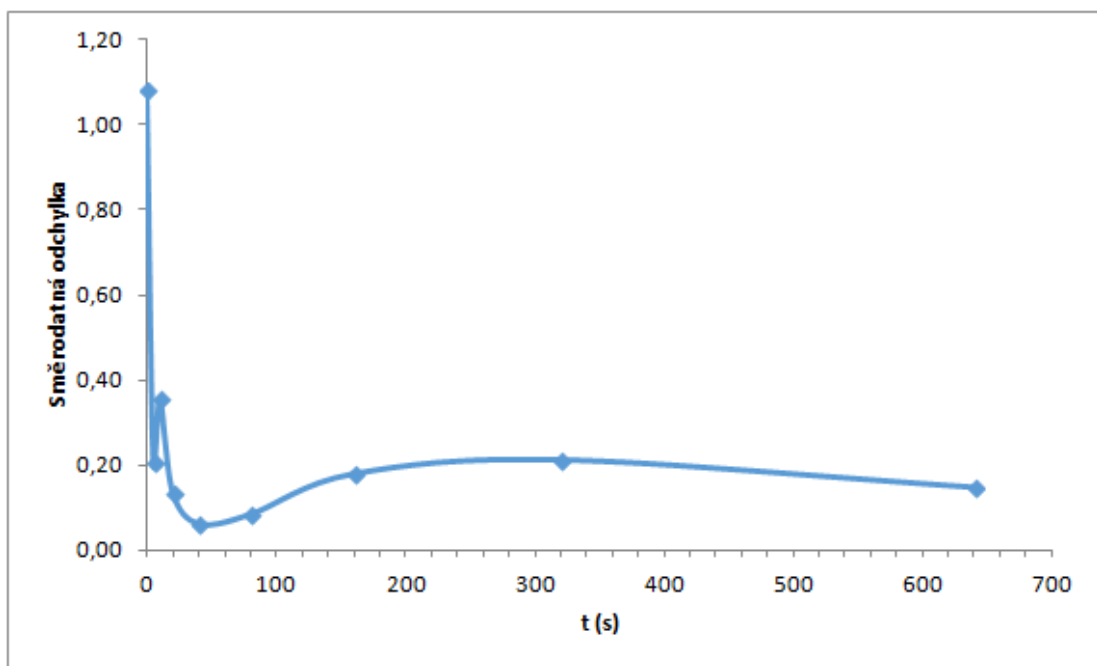
a) hodnocení tablet 34C v pásu 9040-8750 cm^{-1}

b) hodnocení tablet 34C v pásu 9020-8750 cm^{-1}

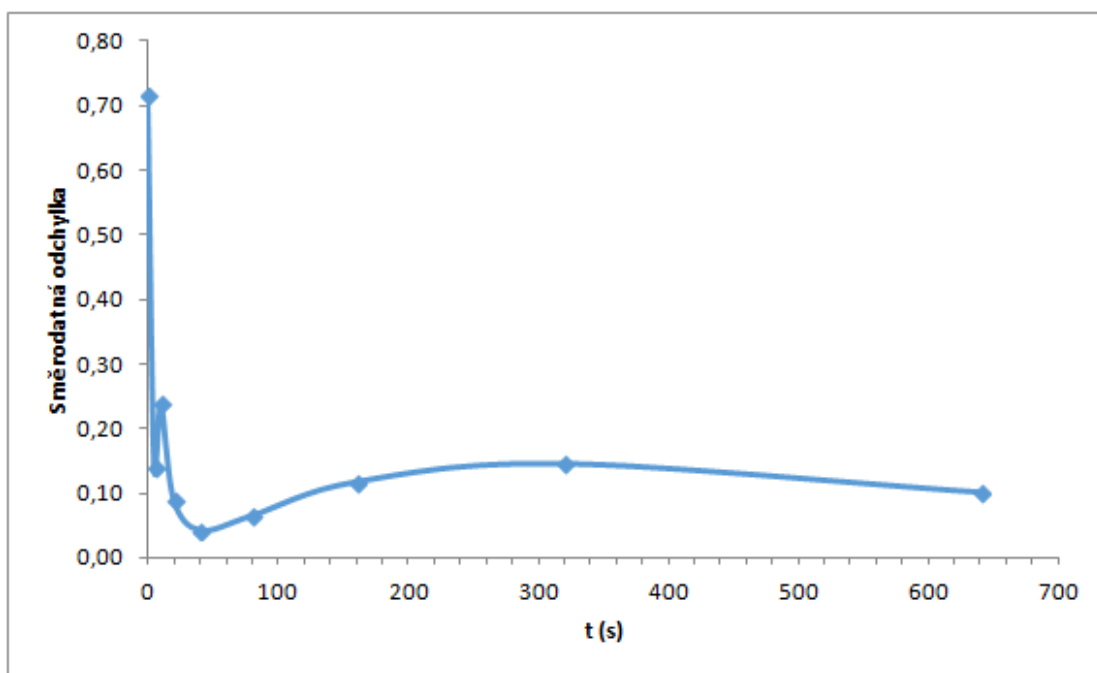
Tabulka 17: Výsledky měření NIR spektra tablet 34C – vrchní strana

t (s)	pás 9040-8750 cm ⁻¹			pás 9020-8750 cm ⁻¹		
	AUC	Ø AUC	SD	AUC	Ø AUC	SD
0	0,81521	2,03288	1,08140	-0,02924	0,78796	0,71433
	2,13585			0,87914		
	2,34817			1,02304		
	1,38120			0,38219		
	3,44759			1,73774		
	1,81945			0,66127		
	0,49929			-0,24482		
	3,18426			1,51232		
	3,48539			1,72527		
	1,21240			0,23270		
5	2,45220	0,13724	0,20998	1,08973	1,00471	0,13819
	2,20780			0,92353		
	2,34856			1,02999		
	2,02258			0,81479		
	2,55886			1,16551		
10	2,30495	2,43049	0,35623	1,00180	1,08282	0,23765
	2,59927			1,19162		
	1,88653			0,71604		
	2,53573			1,16424		
	2,82596			1,34041		
20	2,40518	2,44342	0,13724	1,06185	1,09017	0,08878
	2,26813			0,97110		
	2,56735			1,16606		
	2,37916			1,06176		
	2,59726			1,19006		

40	2,40127	2,46549	0,06230	1,05788	1,10884	0,04140
	2,54277			1,16367		
	2,42649			1,09218		
	2,43620			1,09413		
	2,52072			1,13636		
80	2,46047	2,42434	0,08453	1,09067	1,06434	0,06398
	2,29296			0,96614		
	2,38873			1,03771		
	2,48006			1,09811		
	2,49946			1,12905		
160	2,76551	2,48596	0,17963	1,28935	1,11043	0,11640
	2,30356			0,99087		
	2,44619			1,08581		
	2,54217			1,15084		
	2,37236			1,03528		
320	2,55692	2,53963	0,21262	1,17288	1,15007	0,14474
	2,63234			1,20687		
	2,69454			1,25684		
	2,16964			0,89675		
	2,64471			1,21703		
640	2,63899	2,42745	0,14848	1,20816	1,07206	0,10059
	2,45503			1,10087		
	2,46688			1,10362		
	2,32228			0,99403		
	2,25407			0,95360		



a)



b)

Obr. 26: Průběh mísení směsi 34C - vrchní strana

a) hodnocení tablet 34C v pásu 9040-8750 cm^{-1}

b) hodnocení tablet 34C v pásu 9020-8750 cm^{-1}

8 Diskuse

Mísení je postup, při kterém se na dvě a více složek působí tak, že se získávají směsi, které mohou být plynné, tekuté nebo tuhé. Mísení je vratný proces, kdy se částice různých složek dostávají do vzájemného kontaktu. Do určité míry je doprovázeno segregací, což je proces, při němž se naopak částice různých složek směsi od sebe oddělují.⁵ Hlavním cílem mísení je získat homogenní směs. Za homogenní směs můžeme považovat směs takovou, u níž vzorky odebrané z různých jejích částí mají shodné vlastnosti.

Cílem této práce byl vývoj metodiky hodnocení homogenity směsí pomocí NIR spektroskopie a studium faktorů ovlivňujících mísení v mísící krychli Erweka o objemu 3,3 l. Byly připraveny tři směsi mikrokrytalické celulosy (MCC) a kyseliny acetylsalicylové (ACS), které se lišily celkovým množstvím mísené směsi; obsah kyseliny acetylsalicylové byl vždy stejný (20%). Směsi byly míseny v mísící krychli při rychlosti otáčení 17 rpm nebo 34 rpm v celkovém množství 40 g (A), 200 g (B), 400 g (C). V souladu s experimentálním uspořádáním byly směsi označeny kódy, které kombinují typ směsi, rychlost otáčení mísící krychle a časový interval odběru v rozmezí od 5 do 160 s (vzorky A a B), případně až 640 s u největšího množství směsi (vzorek C). V odebraných vzorcích byl analyzován obsah ACS pomocí NIR.

Pro kvantitativní vyjádření koncentrace účinné látky ve směsi jsem připravila kalibrační vzorky obsahující ACS v koncentračním rozmezí 0 - 20%. Každá směs byla připravena individuálně tak, že jsem navážila potřebné množství kyseliny acetylsalicylové a MCC, vsypala do skleněných lahviček a důkladně promíchala kopistkou. Poté jsem vylisovala tablety za podmínek uvedených v části 6.3.2. Pro každou koncentraci v rozmezí 0 - 20% jsem připravila tři vzorky tablet. Výsledky kalibrace pro oba použité pásy (viz dále) jsou uvedeny na obrázku 14.

Vzorky mísených směsí i kalibračních tablet byly měřeny na spektrometru Nicolet 6700 v blízké infračervené oblasti (NIR) a bylo vyhodnoceno spektrum. Při hodnocení homogenity směsi pomocí NIR je podmínkou, aby spektrum léčiva bylo významně odlišné od spektra ostatních látek a aby byla vybrána optimální oblast

(pás), kde jsou rozdíly největší. V této práci byly pro hodnocení obsahu kyseliny acetylsalicylové použity pásy v rozmezí $9040 - 8750 \text{ cm}^{-1}$ s použitím vodorovné baseliny s osou x s jedním tečným bodem 9032 cm^{-1} nebo pás v rozmezí $9020 - 8750 \text{ cm}^{-1}$ s použitím baseliny se dvěma tečnými body $9020 - 8750 \text{ cm}^{-1}$. Rozdíly ilustruje obrázek 12 a 13.

Pro hodnocení homogenity směsi a nastavení podmínek k dosažení homogenity je použitelná metoda standardní odchylky (variability výsledku).³⁴ Její princip spočívá ve sledování odchylky obsahu léčiva v dílčích vzorcích. Ukazatelem homogenity je pokles variability obsahu sledované složky. V tabulkách a na obrázcích jsou vždy shrnuta data pro oba sledované pásy spektra v oblasti $9040 - 8750 \text{ cm}^{-1}$ nebo $9020 - 8750 \text{ cm}^{-1}$.

Hodnotila jsem jednak práškové směsi (směsi A, B) získané odběrem ve zmíněných časových intervalech nebo tablety z těchto směsí vylišované za podmínek uvedených v experimentální části (směsi A, B, C). Počáteční bod v grafickém záznamu obvykle určuje náhodná směs mísených látek, kde se odchylky v obsahu sledované složky předpokládají nejvyšší. V této práci byla taková směs získána prostým „sesypáním“ navážky mikrokrytalické celulosy a léčiva.

Při hodnocení homogenity práškové směsi hraje velkou roli manipulace s práškovým materiálem. Zásadní význam má technika odběrů a počet vzorků v konkrétním čase a místo, z kterého odebíráme.

V mísící krychli jsem měla připravené množství směsi odpovídající určenému sledovanému faktoru (viz vzorky A, B, C). Po uplynutí zvolené doby mísení a zastavení otáčení krychle jsem odebrala vzorky pro hodnocení homogenity. V malém měřítku (velikost krychle, množství směsi) nebylo možné použít automatický odběr pomocí duté vzorkovací trubice a vzorky směsi jsem odebrala z různých míst mísící krychle nerezovou lžičkou do lahvičky.

Druhým potenciálním problémem v průběhu odebírání vzorků může být změna hmotnosti mísení směsi, především pokud mísíme méně vzorku. Při odběru cca 0,6 g na jeden vzorek (kontrola vážením), při počtu 5 odběrů a odběru v celkem 6 časových intervalech to např. pro pokusné uspořádání A znamená ztrátu cca $\frac{1}{4}$ obsahu směsi. Výsledky hodnocení práškové směsi tak mohou být do jisté míry ovlivněny vzorkováním. Dalším zdrojem variability u práškového vzorku může být také transport vzorku a manipulace během měření.

Výsledky hodnocení homogenity pro práškové směsi A a B jsou uvedeny v Tabulkách 6 a 7 (rychlost 17 rpm) a Tabulkách 8 a 9 (34 rpm). Ukazatelem homogenity vzorku je pokles variability. Pokles variability od počátečního bodu signalizuje zvyšování homogenity v průběhu mísení, zatímco nárůst variability po dalším mísení může znamenat oddělování (separaci).⁵ Na obrázcích 15 - 18 jsou zobrazeny výsledky pro hodnocení práškových směsí A a B při různé rychlosti mísení. Nejednoznačný průběh mísení je dokumentovaný u směsi 17A (celková hmotnost 40 g) na obr. 15. To může být vyvoláno výše uvedenými obecnými problémy hodnocení prášků a odběru vzorků u malého množství směsi. Na obr. 16 u směsi B mísené při otáčkách 17 rpm je možné od času cca 40 sekund pozorovat separační proces. Nejednoznačné jsou také průběhy mísení ilustrované na obr. 17 a 18.

Výše zmíněné problémy s hodnocením práškové směsi, které byly pozorovány během experimentu, vedly k závěru, že pro hodnocení homogenity je vhodnější směs zafixovat bezprostředně po odběru vylišováním do tablety. Pro lisování byl použit materiálový testovací přístroj Zwick/Roell Z050.

Výsledky hodnocení pro směs A jsou shrnuty v Tabulce 10 a 14 a pro směs B v Tabulce 11 a 15. Je pochopitelné, že v tomto případě výsledky korespondují částečně s výsledky zjištěnými pro práškové směsi, jak je patrné z obr. 19 a 20 a obr. 23 a 24.

Z grafického průběhu závislosti směrodatné odchylky na čase (obr. 15 – 20, 23 a 24), lze usoudit, že k homogenizaci směsí A (40 g) a B (200 g) v použité mísící krychli

došlo v průběhu prvních 20 vteřin u obou rychlostí otáčení krychle. Nejhorší výsledek experimentu byl překvapivě zaregistrován při pomalém mísení malého množství směsi.

Na základě hodnocení výsledků hodnocení homogenity u směsi A a B byla dodatečně připravena směs MCC a ACS v celkovém množství 400 g (C). Homogenita směsi byla hodnocena pouze u tablet vylisovaných bezprostředně po odebrání vzorků. Delší časový odstup přípravy od směsí A a B umožnil tedy eliminovat některé problematické experimentální vlivy doprovázející hodnocení práškových směsí a studovat i další faktory, které by mohly potenciálně výsledky ovlivnit.

Pro lisování tablet byl použit lisovací stroj, který listuje tablety pouze z jedné strany, podobně jako výstředníkový lis. Při NIR hodnocení jsem sledovala, zda výsledky získané z obou stran tablety jsou srovnatelné nebo zda jsou ovlivněny tím, že se jedná o horní nebo dolní stranu tablety. U vylisovaných tablet jsem proto označila vrchní a spodní stranu tablety.

Výsledky hodnocení vrchní a spodní strany tablety zachycují obr. 21 a 22 pro směs 17C a obr. 25 a 26 pro směs 34C. Rozdíly v průběhu grafické závislosti jsou pozorovatelné a ukazují, že mezi oběma stranami tablet existují rozdíly. Lze proto doporučit, aby při lisování na excentrickém lisu byly vždy strany tablety označeny a při měření byla sledována stále stejná strana. Při praktickém využití NIR k hodnocení homogenity ve výrobě je nemožné rozlišovat horní a dolní stranu tablety. Vzhledem k tomu, že rotační lis lisuje tabletu z obou stran⁶, při průmyslovém zpracování v rotačních tabletovačkách nebude strana tablety hrát žádnou roli.

9 Závěry

Výsledky této experimentální diplomové práce je možné považovat za pilotní studii využití NIR pro hodnocení homogenity práškových směsí ve farmaceutické technologii. Časová náročnost měření homogenity pomocí NIR a vyhodnocení spekter (nalezení optimální oblasti) neumožnila některé výsledky opakovat tak, aby mohly být získány zcela jednoznačné závěry. S jistou opatrností, danou prvotními zkušenostmi s metodikou, lze závěry formulovat následovně:

1. Hodnocení homogenity pomocí NIR

- Pro kvantitativní hodnocení obsahu léčiva je vhodné použít kalibrační tablety se zvolenou koncentrací léčiva. Zároveň lze při kalibraci metody vybrat nejvhodnější oblast spektra pro vyhodnocení.
- Před hodnocením obsahu léčiva pomocí NIR je vhodné určit počáteční hodnotu variability (směrodatné odchylky) náhodné směsi v čase mísení t_0 .
- Pro hodnocení obsahu kyseliny acetylsalicylové ve směsi s MCC se osvědčily pásy spektra v oblasti $9040 - 8750 \text{ cm}^{-1}$ nebo $9020 - 8750 \text{ cm}^{-1}$. Oba pásy poskytovaly srovnatelné výsledky.
- Hodnocení homogenity práškové směsi je ovlivněno odběrem vzorku z různých míst mísícího zařízení. U malého množství směsi může odběr ovlivnit celkovou mísenou hmotnost v průběhu experimentu a výsledky stanovení.
- K měření homogenity nelze doporučit vzorek ve formě práškové směsi, neboť výsledky mohou být ovlivněny náhodnou manipulací se vzorkem během transportu a měření.
- Pro měření homogenity lze doporučit zafixování práškové směsi do tablet bezprostředně po odběru vzorku.
- Byl zjištěn vliv strany tablety (horní, spodní) na výsledky hodnocení homogenity u tablet lisovaných pomocí excentrického lisu (materiálový testovací přístroj Zwick/Roell Z050). V takovém případě lze doporučit označování stran tablety po vylišování a měření stále stejné strany; spodní strana tablety poskytovala v tomto experimentu lepší výsledky.

2. Hodnocení vlivu množství směsi, rychlosti otáčení a doby mísení v mísící krychli o objemu cca 3,3 l na homogenitu směsi mikrokrystalické celulosy (MCC) a kyseliny acetylsalicylové (ACS)

- Nejlepší průběh mísení byly pozorovány pro směs o hmotnosti 400 g. Homogenita bylo dosaženo po 80 sekundách mísení.
- U směsi o hmotnosti 200 g homogenita zaznamenána již po 10 - 20 sekundách, od času mísení cca 40 sekund však byla pozorováno i zvýšení směrodatných odchylek, což může svědčit o separaci směsi.
- Lepších výsledků bylo ve většině případů dosaženo pro rychlost otáčení 34 rpm ve srovnání s rychlostí 17 rpm.
- Závěr pro směs o hmotnosti 40 g není možné formulovat jednoznačně. Pokles odchylek (homogenita směsi) byl zaznamenán již po 10 sekundách. Při delším čase mísení však výsledky mohly být ovlivněny postupným snižováním hmotnosti směsi díky průběžnému odběru vzorků.

10 Použitá literatura

¹MUSELÍK, J.: Aplikace blízké infračervené spektroskopie ve farmaceutické analýze. *Chem. Listy*, 2012, 106, s. 10-15. ISSN 1213-7103.

²MENDEZ, A. S. L., DE CARLI, G., GARCIA, C. V.: Evaluation of powder mixing operation during batch production: Application to operational qualification procedure in the pharmaceutical industry. *Powder Technol.*, 2010, 310, s. 137. ISSN 0032-5910.

³EL-HAGRASY, A. S., MORRIS, H. R., D'AMICO, F., LODDER, R. A., DRENNEN, J. K.: Erratum: Near-infrared spectroscopy and imaging for the monitoring of powder blend homogeneity. *J. Pharm. Sci.*, 2001, 90, s. 1298. ISSN 1520-6017.

⁴RATHORE, A. S., BHAMBURE, R., GHARE, V.: Process analytical technology (PAT) for biopharmaceutical products. *Anal. Bioanal. Chem.*, 2010, 398, s. 137. ISSN 1618-2650.

⁵Mísení. [online], k 19. 4. 2014.

Dostupné z: <http://lat.zshk.cz/vyuka/miseni.aspx>

⁶AUGSBURGER, L. L., HOAG S. W.: *Pharmaceutical dosage forms: Tablets. Third Edition, Volume 1: Unit Operations and Mechanical Properties*, 2008, New York: CRC Press, 656 s. ISBN 978-1-4200-6386-8. GARCIA, T. P., PRESCOTT, J. L.: *Blending and Blend Uniformity*. s. 111-175.

⁷HEINRICH, J., CHALABALA, M.: *Základy tvorby a výroby liekov*, 1988. Martin: Osveta, 245 s. HEINRICH, J., CHALABALA, M.: *Mechanické operácie s tuhými látkami*. s. 209-216.

⁸HEINRICH, J., CHALABALA, M.: *Základy tvorby a výroby liekov*, 1988. Martin: Osveta, 245 s. HEINRICH, J., CHALABALA, M.: *Mechanické operácie s kvapalinami*. s. 133-157.

⁹GHOSH, T. K., JASTI, B. R. (Eds): *Theory and Practise of Contemporary Pharmaceutics*. 2005. Boca Raton: CRC Press, 564 s., ISBN 0-415-28863-0.

JAMBHEKAR, S. S.: 5. *Micromeritis and Rheology, Kapitola C. Properties of Powders*, s. 146-148.

¹⁰ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – Doplněk 2016. 2016, Praha: Grada Publishing , a. s., 1096 s., ISBN 978-80-247-5847-3. Kapitola 2.9.32 *Stanovení porozity a distribuce velikosti pórů pevných látek rtuťovou porozimetrií*, s. 352-354.

¹¹ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – Doplněk 2016. 2016, Praha: Grada Publishing , a. s., 1096 s., ISBN 978-80-247-5847-3. Kapitola 2.9.23 *Stanovení hustoty pevných látek plynovým pyknometrem*, s. 339-340.

¹²ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – Doplněk 2010, 2010, Praha: GRADA Publishing, a.s., ISBN: 859-404-924-016-6. Kapitola 2.9.14 *Stanovení měrné plochy povrchu průnikem vzduchu*, s. 348-350.

¹³ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – Doplněk 2016. 2016, Praha: Grada Publishing , a. s., 1096 s., ISBN 978-80-247-5847-3. Kapitola 2.9.26 *Specifický povrch adsorpcí plynu*, s. 344-346.

¹⁴ČESKÝ LÉKOPIS 2009 – Doplněk 2010, 2010, Praha: GRADA Publishing, a.s., ISBN: 859-404-924-016-6. Kapitola 2.9.36 *Tok prášku*, s. 390-393.

¹⁵OSOL, A., CHASE, G., GENARRO, A., GIBSON, M., GRANBERG, C., eds.: *Remington's Pharmaceutical Sciences, 16th ed.*, 1980, Easton, PA: Mack Publishing Company, 1958 s., ISBN 978-0-912374-02-4. RIPPIE, E.: *Powders*. s. 1535-1552.

¹⁶VANABLES, H., WELLS, J.: Powder mixing. *Drug Dev Ind Pharm.*, 2001, 27 (7), s. 599-612. ISSN 1520-5762.

¹⁷RIPPIE, E., FAIMAN, F., PRAMODA, M.: Segregation kinetics of particulate solids systems IV. Effect of particle shape on energy requirements. *J Pharm Sci.*, 1967, 56, s. 1523-1525. ISSN 0022-3549.

¹⁸LLOYD, P., YEUNG, P.: The mixing and blending of powders. *J Soc Cosmetic Chem.*, 1970, 21, s. 205-220. ISSN 1525-7886.

¹⁹ANTEQUERA, M., RUIZ, A., PARALES, et al.: Evaluation of an adequate method of estimating flowability according to powder characteristics. *Int J Pharm.*, 1994, 103(2), s. 155-161. ISSN 0378-5173.

-
- ²⁰SUDAH, O., ARRATIA, P., COFFIN-BEACH, D. et al.: Mixing of cohesive pharmaceutical formulations in Tote (bin) blenders. *Drug Dev Ind Pharm.*, 2002, 28 (8), s. 905-918. ISSN 1520-5762.
- ²¹ORR, N., PHARM, B., SHOTTON, E.: The mixing of cohesive powders. *Chem Eng London*, 1973, s. 12-18. ISSN 1385-8947.
- ²²ABOUZEID, A., FUERSTENAU, D.: Effect of humidity on mixing of particulate solids. *Ind Eng Chem Proc Des Dev.*, 1972, 11, s. 296-301. ISSN 0196-4305.
- ²³OTTINO, J., KHAKHAR, D.: Mixing and segregation of granular materials. *Annu Rev Fluid Mech*, 2000, 32, s. 55-91. ISSN 0066-4189.
- ²⁴BRONE, D., ALEXANDER, A., MUZZIO, F.: Quantitative characterization of mixing of dry powders in v-blenders. *AIChE J.*, 1998, 44 (2), s. 271-278. ISSN 1547-5905.
- ²⁵BRONE, D., MUZZIO, F.: Enhanced mixing in double-cone blenders. *Powder Technol*, 2000, 110 (3), s. 179-189. ISSN 0032-5910.
- ²⁶ROWLEY, G.: Quantifying electrostatics interactions in pharmaceutical solid system. *Int J Pharm.*, 2001, 227, s. 47-55. ISSN 0378-5173.
- ²⁷CROSS, J.: *Electrostatics: Principles, Problems and Applications*, 1987, Bristol: Adam Hilger, ISBN 0-85274-589-3.
- ²⁸PEART, J.: Powder electrostatics: Theory, techniques and applications. *KONA: Powder Particle*, 2001, 19, s. 34-45. ISSN 2187-5537.
- ²⁹STANIFORTH, J., REES, J.: Short communication. Powder mixing by triboelectrification. *Powder Technol*, 1981, 30 (2), s. 255-256. ISSN 0032-5910.
- ³⁰STANIFORTH, J., REES, J.: Investigation of triboelectric and ionization methods for electrostatic charging of powder particles. *Int J Pharm Tech Prod Mfr.*, 1982, 3 (3), s. 69-72. ISSN 2229-5054.
- ³¹EILBECK, J., ROWLEY, G., CARTER, P., et al.: Effect of materials of construction of pharmaceutical processing equipment and drug delivery device on the triboelectrification of size-fractionated lactose. *Pharm Pharmacol Commun*, 1999, 5 (7), s. 429-433. ISSN 2042-7158.

³²EILBECK, J., ROWLEY, G., CARTER, P., et al.: Effect of contamination of pharmaceutical equipment on powder triboelectrification. *Int J Pharm*, 2000, 195 (1-2), s. 7-11. ISSN 0378-5173.

³³CARTER, P., ROWLEY, G., FLETCHER, E., et al.: Measurement of electrostatic charge decay in pharmaceutical powders and polymer materials used in dry powder inhaler devices. *Drug Dev Ind Pharm.*, 1998, 24, s. 1083-1088. ISSN 1520-5762.

³⁴BROWN, CH. B.: *Applied Multivariate Statistics in Geohydrology and Related Sciences*, 1998, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, 237 s., ISBN 978-3-642-80330-7. BROWN CH. B.: *Coefficient of Variation*, s. 155-156.

³⁵*Tumble Blenders*. [online], k 1. 5. 2017.

Dostupné z: <http://www.tumbleblenders.com/>

³⁶BOEHM, G., CLARK, J., DIETRICK, J., et al.: The use of stratified sampling of blend and dosage units to demonstrate adequacy of mix for powder blends. *J Pharm Sci Tech.*, 2003, 57 (2), s. 64-74. ISSN 1079-7440.

³⁷*Obrázek*. [online], k 1. 5. 2017.

Dostupné z: <https://2.imimg.com/data2/GY/IU/MY-465388/planetary-mixers-250x250.jpg>

³⁸*Obrázek*. [online], k 1. 5. 2017.

Dostupné z: http://mixers.in/image/cache/data/nauta_mixer3-500x500.jpg

³⁹*Obrázek*. [online], k 1. 5. 2017.

Dostupné z: <https://photos.labx.com/labx/436000/436627-1.jpg>

⁴⁰*Obrázek*. [online], k 1. 5. 2017.

Dostupné z: <http://image.made-in-china.com/2f0j00pZgEFoCInLcS/Kaichi-Parallel-Twin-Screw-Extruder-SHJ-75-.jpg>

⁴¹*Obrázek*. [online], k 1. 5. 2017.

Dostupné z:

http://www.munsonmachinery.com/products/mixing/RotaryContinuousBlender/images/RCM36x9SS_IntEnd.jpg

⁴²*Infračervená spektroskopie*. [online], k 8. 1. 2017.

Dostupné z: <http://old.vscht.cz/lms/Zverze/Infrared.htm>

⁴³*Spektrometrie v blízké infračervené spektroskopii*. [online], k 8. 1. 2017.

Dostupné z: <http://old.vscht.cz/anl/lach2/NIR.pdf>

⁴⁴ZEITLER, J. A., TADAY, P. F., NEWNHAM, D. A., PEPPER, M., GORDON, K. C., RADES, T.: Terahertz pulsed spectroscopy and imaging in the pharmaceutical setting. *J. Pharm. Pharmacol.*, 2007, 59, s. 209-223. ISSN 0022-3573.

⁴⁵MUNSON, J., STANFIELD, C. F., GUJRAL, B.: A Review of Process Analytical Technology (PAT) in the U.S. Pharmaceutical Industry. *Curr. Pharm. Anal.*, 2006, 2, s. 405. ISSN 1573-4129.

⁴⁶GUSTAFSSON, C., NYSTROM, C., LENNHOLM, H., BONFERONI, M. C., CARAMELLA, C. M.: Characteristics of hydroxypropyl methylcellulose influencing compactibility and prediction of particle and tablet properties by infrared spectroscopy. *J. Pharm. Sci.*, 2003, 92, s. 494. ISSN 1520-6017.

⁴⁷PLOT, J., MORÁVKOVÁ, K., ŠKLUBALOVÁ, Z., PALÁT, K.: Hodnocení homogenity práškových směsí pomocí NIR. In: *Studentská vědecká konference, Hradec Králové, duben, 2015 (přednáška)*.